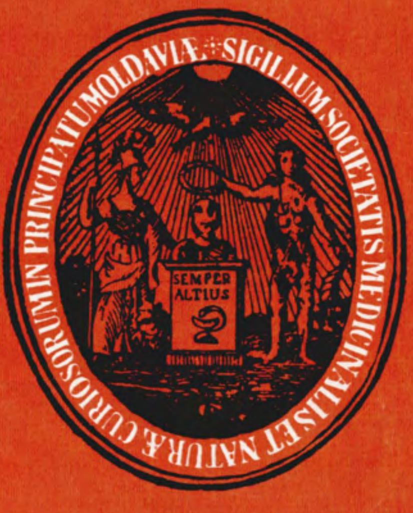
ISSN : 0048 – 7848
VOL. 104 IANUARIE – MARTIE Nr. 1
2000

REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ

A SOCIETĂȚII DE MEDICI ȘI NATURALIȘTI DIN IAȘI



Revista este inclusă în
INDEX MEDICUS
și în MEDLINE

Dorim să stabilim schimburi cu alte publicații.
On désire établir l'échange avec d'autre publications.
We wish to establish exchange with other publications.
Wir wünschen mit anderen Herausgaben den Austausch cinzurichten.
Desideriamo stabilire scambio con alte publicazioni.
Déseamos establecer intercambio con otras publicaciones.

Revista Medico-Chirurgicală este sponsorizată de:

COLEGIUL MEDICILOR DIN IAŞI

COMITETUL
SOCIETĂŢII DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI IAŞI

PREŞEDINTE
CAROL STANCIU

VICEPREŞEDINŢI
EUSEBIE ZBRANCA, VALERIU RUSU,
VASILE BURLUI, FLORIN TOPOLICEANU

SECRETAR
EUGEN TÂRCOVEANU

TREZORIER
AUREL IVAN

PREŞEDINŢI DE ONOARE
IOAN HĂULICĂ, ALLA VĂŢĂ, GHEORGHE SCRIPCARU

PREŞEDINŢII SECŢIILOR ŞI CERCURILOR

C. Aldescu
V. Armaşu
V. Astărăstoae
Tania Bernstein
E. Bild
O. Brumaru
V. Burlui
Rodica Chiriac
V. Chiriţă
D. Chiseliţă
T. Ciornea
Gh. Costăchescu
Carmen Cotrutz
C. Cotrutz
C. Cotuţiu
D. Costin
M. Covic
Gh. Dănilă
Şt. Dimitriu
C. Dinu
C. Dragomir

C. Fătu
Doina Frâncu
Viorica Gavăt
M.R. Găleşanu
Mariana Graur
J. Hurjui
N. Ianovici
G. Mihalache
T. Mihăescu
O. Mungiu
G.I. Pandele
L. Pendefunda
Gh. Petrescu
Zenaida Petrescu
Georgeta Siniţchi
C. Stanciu
I. Stratan
Felicia Ştefanache
F. Topoliceanu
E. Zbranca

COLEGIUL DE REDACŢIE

Redactor şef
Valeriu RUSU

Redactori şefi adjuncţi
Gheorghe BĂLAN
Gheorghe DĂNILĂ
Gabriel UNGUREANU

Secretar general de redacţie
Doina AZOICĂI

Secretari de redacţie
Cipriana ŞTEFĂNESCU, Florin MITU, Cristina CIJEVSCHI-PRELIPCEANU, Alexandru Dan CIOCHINĂ

Redactori:
Ovidiu ALEXA, Mariana BERLESCU, Vasile DRUG, Lucian INDREI, Ioan PETCU, Carmen VULPOI, Aurora CONSTANTINESCU, Mihaela MUNTEANU, Lucian BOICULESEI

Revista Medico-Chirurgicală (The Medical-Surgical Journal) is available in microform from University Microfilms International and is curently included in the major abstracting and indexing services.

*

Address for all authors:
REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ
The Society of Physicians and Naturalists
16, Independenţei Blvd.
P.O. Box 25
6600 Iaşi, 1, ROMANIA

Review copy books should be send only to the address above.

For reprint information in the United States contact:
International Reprint Corporation
986 Admiral Callaghan Lane 268
P.O. Box 12004 Vallejo, CA 94500
U.S.A.

Vol. 104/2000, Nr. 1

REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ

A „SOCIETĂŢII DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI" DIN IAŞI

REDACŢIA ŞI ADMINISTRAŢIA: IAŞI, BULEVARDUL INDEPENDENŢEI 16, Tel. 142980

Cont Banca Comercială, filiala Iaşi 45107222

SUMAR

120 DE ANI DE ÎNVĂŢĂMÂNT MEDICAL SUPERIOR LA IAŞI

Asia Chipail: Învăţământul de pediatrie la Iaşi - primii 65 de ani 7
C. Romanescu: Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" din Iaşi în pragul anului 2000 (II) 9
E. Târcoveanu, I. Chiriac: Istoricul chirurgiei româneşti (I) 15

EDITORIALE

Adriana Sorete-Arbore, T. Mihăescu: Tuberculoza: o boală nouă pentru un nou mileniu 25
O. Alexa: Tendinţe ale evoluţiei ortopediei la noi în ţară 27

ACTUALITĂŢI

Eugenia Duca: Translocarea bacteriilor indigene intestinului, cauză de bacteriemii şi infecţii sistemice 29
Veronica Colev, Veronica Mocanu, T. Mustaţă: Patogenia endoteliopatiei diabetice 35
Magda Bădescu, Loredana Manea, L. Bădescu, Codruţa Fratu, A. Abramovici: Actualităţi privind rolul infecţiei cu *Helicobacter pylori* în patogeneza cancerului gastric 43
A. Ivan, Doina Azoicăi: Epidemiologia - o prezenţă fundamentală în promovarea sănătăţii 49
Doina Carmen Corcaci, R. Corcaci, V. Luca, N. Georgescu, Şt. Dimitriu: Antibioprofilaxia în chirurgia ortopedică 55

ARTICOLE ORIGINALE

Felicia Ştefanache, A. Dumbravă, Rodica Prodan, D.I. Cuciureanu: Micro-cognitive deficits in Parkinson's disease 59
F. Mitu, Magda Mitu, G.I. Pandele: Efectele exerciţiului fizic în reabilitarea bolnavilor cu infarct miocardic 65
Doina Felea, Silvia Mătăsaru, A.G. Dimitriu, Adriana Cosmescu, Roxana Varvara: Efectul „Tracking" - metodă de predicţie a tensiunii arteriale la adolescent 71
E. Târcoveanu, Niculina Florea, C. Lazăr, M. Chifan, D. Niculescu, Elena Cotea, Oana Epure: Tumorile Phyllodes 77
V. Filip, C. Pleşa, Elena Cotea, D. Niculescu, Dana Mihăilă: Tratamentul chirurgical al adenomului toxic tiroidian 81
B. Savu, S.G. Aprodu, Doina Mihăilă: Algorithme diagnostique simplifié des états intersexués chez l'enfant 85
Florina Filip, D. Brănişteanu, Ana Iacobovici, Luminiţa Jerca, Gabriela Mancaş, Mihaela Cojocaru, O. Jerca, D. Busuioc: Investigarea potenţialului antiooxidativ nonenzimatic sanguin la pacienţi cu astm bronşic (Nota II) 89
Diana Chiriac: Measles before and after the introduction of measles vaccine - Epidemiological and clinical data 95
Gabriela Coman, M. Burlea, F. Butnaru, Luminiţa Iancu, Doina Mihăilă: Evaluarea testului Elisa cu truse Pyloragen IGG şi IGA în diagnosticul infecţiei cu *Helicobacter Pylori* la copii 99

L. Sicinschi, F. Mégraud : The possibility of diagnosis on *Campylobacter* infections and their place in the structure of diarrhoeal disease in children in the Republic of Moldova 103
Luminiţa Iancu, Roger Ling, Evelina Moraru, Stela Goţia, Tim J. Harrison : Hepatitis B virus precore sequences with chronic infection 113
Cătălina Bohotin, V. Leca, V. Luca, Magda Bădescu, V. Bohotin : Liver blood supply in acute viral hepatites 119
M. Nechifor, Vasilica Matei, Elena Teslariu, D. Chelărescu, Gh. Dănilă : The influence of some bivalent cations on agmatine effect at vascular level 125
Anda Ioana Buiuc, M.R. Găleşanu : Eficacitatea analgezică şi tolerabilitatea produsului Tramadol-Krka în tratamentul durerii la bolnavii cu cancer - studiu clinic non comparativ 129
Anca Miron, Monica Hăncianu, Ursula Stănescu, Em. Grigorescu : Studiul chimic comparativ al unor macromolecule imunostimulatoare izolate din frunzele speciilor ce compun drogul colectiv *Plantaginis folium* 133
C. Pandeli, C. Paiu, V. Munteanu, Ligia Milea, M. Anton, M. Georgescu, Doina Georgescu, F. Filip, R. Pandeli : Consideraţii asupra tratamentului conservator în traumatismele renale la copil 139
Danny De Looze, Anca Trifan : Supravegherea endoscopică a esofagului Barrett : protocol şi implicaţii 143

CAZURI CLINICE

Ana Cristina Anton, Demetra Socolov, Eugenia Viţelaru, Daniela Scripcaru, D. Negru, J. Ciubotariu : Colecţie lichidiană endometrială postmenopauzală asociată neoplasmului de col uterin (caz clinic) 153
D. Cruickshank, J.E. Have, R.V. Socolov, Denis Querleu : Radical vaginal hysterectomy with laparoscopic pelvic lymphadenectomy (Coelio-Schauta) a two - cases report 157

TEHNICI ŞI METODE

E. Bild, Elena Albulescu, M. Grigoriu : Aspecte critice privind metodele de calcul a relaţiilor de izoefect în stabilirea schemelor de radioterapie fracţionată 163

TEZE DE DOCTORAT

pp. 171-175

RECENZIE

Mariana Flaişer : English for Medicine and Pharmacy 176

MANIFESTĂRI ŞTIINŢIFICE

J. Hurjui : Al doilea Simpozion Naţional „Factori de risc cardiovascular la vârstnici" ... 177
M. Nechifor : Prima Conferinţă Naţională asupra farmacodependenţei 179
M. Nechifor : Al doilea Congres European de Farmacologie 181

MEDICINA ŞI CULTURA

Mariana Flaişer : Terminologia medicală în primele ziare româneşti (*Albina românească*) ... 185

VIAŢA S.M.N.

pp. 189-192

IN MEMORIAM

Prof. Dr. René Corneliu Duda (1935-1999) 193
Prof. Dr. Doc. Gheorghe Pendefunda (1923-1999) 196

* * *

Noutăţi : 14, 24, 28, 34, 42, 54, 58, 63, 64, 70, 76, 80, 88, 93, 94, 102, 112, 118, 124, 132, 138, 142, 152, 156, 170, 174, 180, 183, 184

CONTENTS

120 YEARS OF SUPERIOR MEDICAL TRAINING IN IAŞI

Asia Chipail : Pediatric education in Iaşi - the first 65 years 7
C. Romanescu : The University of Medicine and Pharmacy "Gr.T. Popa" of Iaşi in ere of 2000 (II) 9
E. Târcoveanu, I. Chiriac : History of Romanian surgery (I) 15

EDITORIALS

Adriana Sorete-Arbore, T. Mihăescu : Tuberculosis : a new disease for a new millennium 25
O. Alexa : Trends in Romanian orthopedics 27

ADVANCES IN MEDICAL SCIENCES

Eugenia Duca : Translocation of intestinal indigenous bacteria cause of bacteremias and systemic infections 29
Veronica Colev, Veronica Mocanu, T. Mustaţă : Pathogenesis of diabetic endotheliopathy 35
Magda Bădescu, Loredana Manea, L. Bădescu, Codruţa Fratu, A. Abramovici : The role *Helicobacter pylori* in gastric cancer pathogenesis 43
A. Ivan, Doina Azoicăi : Epidemiology- essential presence in health promotion 49
Doina Carmen Corcaci, R. Corcaci, V. Luca, N. Georgescu, Şt. Dimitriu : Antimicrobial prophylaxis in ortophaedic surgery 55

ORIGINAL PAPERS

Felicia Ştefanache, A. Dumbravă, Rodica Prodan, D.I. Cuciureanu : Micro-cognitive deficits in Parkinson's disease 59
F. Mitu, Magda Mitu, G.I. Pandele : Effects pf physical exercise in the rehabilitation of patients with myocardial infarction 65
Doina Felea, Silvia Mătăsaru, A.G. Dimitriu, Adriana Cosmescu, Roxana Varvara : The Tracking Effect - method of predicting of the arterial blood pressure in adolescents 71
E. Târcoveanu, Niculina Florea, C. Lazăr, M. Chifan, D. Niculescu, Elena Cotea, Oana Epure : Phyllodes Tumours 77
V. Filip, C. Pleşa, Elena Cotea, D. Niculescu, Dana Mihăilă : Surgical treatment of toxic solitary adenoma 81
B. Savu, S.G. Aprodu, Doina Mihăilă : A simplified diagnostic flow chart of intersex states in children 85
Florina Filip, D. Brănişteanu, Ana Iacobovici, Luminiţa Jerca, Gabriela Mancaş, Mihaela Cojocaru, O. Jerca, D. Busuioc : Investigation of blood nonenzyme antioxidant potential in the patients with bronchial asthma (Note II) 89
Diana Chiriac : Measles before and after the introduction of measles vaccine - Epidemiological and clinical data 95
Gabriela Coman, M. Burlea, F. Butnaru, Luminiţa Iancu, Doina Mihăilă : Assesment of the Elisa test using Pyloragen InG and IgA kits in the diagnosis of the *Helicobacter Pylori* in children 99

L. Sicinschi, F. Mégraud : The possibility of diagnosis on *Campylobacter* infections and their place in the structure of diarrhoeal disease in children in the Republic of Moldova 103
Luminiţa Iancu, Roger Ling, Evelina Moraru, Stela Goţia, Tim J. Harrison : Hepatitis B virus precore sequences with chronic infection 113
Cătălina Bohotin, V. Leca, V. Luca, Magda Bădescu, V. Bohotin : Liver blood supply in acute viral hepatites 119
M. Nechifor, Vasilica Matei, Elena Teslariu, D. Chelărescu, Gh. Dănilă : The influence of some bivalent cations on agmatine effect at vascular level 125
Anda Ioana Buiuc, M.R. Găleşanu : Tolerance and effectiveness of Tramadol-Krka as a pain killer in cancer patients - a non comparative clinical study 129
Anca Miron, Monica Hăncianu, Ursula Stănescu, Em. Grigorescu : The comparative chemical study of some immunostimulant macromolecules isolated from the leaves of the species with form the collective drug *Plantaginis folium* 133
C. Pandeli, C. Paiu, V. Munteanu, Ligia Milea, M. Anton, M. Georgescu, Doina Georgescu, F. Filip, R. Pandeli : Considerations upon the conservative treatment of kidney trauma in children 139
Danny De Looze, Anca Trifan : Endoscopic surveillamce for Barrett oesophagus : protocol and management 143

CASE REPORTS

Ana Cristina Anton, Demetra Socolov, Eugenia Viţelaru, Daniela Scripcaru, D. Negru, J. Ciubotariu : Postmenopausal endometrial fluid collection in the advanced cervical cancer 153
D. Cruickshank, J.E. Have, R.V. Socolov, Denis Querleu : Radical vaginal hysterectomy with laparoscopic pelvic lymphadenectomy (Coelio-Schauta) a two - cases report 157

TEHNIQUES AND METHODS

E. Bild, Elena Albulescu, M. Grigoriu : Critical aspectes concerning the calculation of isoeffect relationships in fractioned radiotherapy 163

PH.D. THESIS

pp. 171-175

REVIEW

Mariana Flaişer : English for Medicine and Pharmacy 176

SCIENTIFIC MEETINGS

J. Hurjui : Cardiovascular risk factors in the elderly, Iaşi, November 406, 1999 177
M. Nechifor : First National Conference on Drug Addiction 179
M. Nechifor : The Second European Congress of Pharmacology 181

MEDICINE AND CULTURE

Mariana Flaişer : Medical terminology in the first romanian newspapers (*Albina românească*) 185

S.M.N. LIFE

189-192

IN MEMORIAM

Prof. Dr. René Corneliu Duda (1935-1999) 193
Prof. Dr. Doc. Gheorghe Pendefunda (1923-1999) 196

* * *

News : 14, 24, 28, 34, 42, 54, 58, 63, 64, 70, 76, 80, 88, 93, 94, 102, 112, 118, 124, 132, 138, 142, 152, 156, 170, 174, 180, 183, 184

---

120 DE ANI DE ÎNVĂŢĂMÂNT MEDICAL SUPERIOR LA IAŞI

ÎNVĂŢĂMÂNTUL DE PEDIATRIE LA IAŞI - PRIMII 65 DE ANI

Încercând în acest moment aniversar să schiţez etapele esenţiale ale evoluţiei pediatriei în Iaşi, consider că,de fapt, oglindesc personalităţile care au condus Clinica Infantilă şi apoi pe cea de Pediatrie a Facultăţii şi Institutului de Medicină.

În 1936, ca externă, prin concurs, a spitalelor Epitropiei Sf. Spiridon, am găsit o clinică bine structurată şi organizată să răspundă scopului Epitropiei : asistenţa gratuită a copiilor bolnavi cu părinţi nevoiaşi din oraşul şi judeţul Iaşi.

Catedra de Clinică Infantilă se înfiinţează în 1897 în cadrul Facultăţii de Medicină a Universităţii Mihăilene, înfiinţată, la rândul ei, în anul 1879. Primul titular al catedrei a fost Profesorul Mihai Manicatide care a condus clinica din 1900 până în 1921 când se transferă la Bucureşti, în aceeaşi calitate.

Deoarece nu exista o preocupare guvernamentală pentru asistenţa medicală şi de ocrotire a copilului, conducătorul clinicii îşi asumă această responsabilitate cu sprijinul material al Epitropiei Sf. Spiridon. Timp de peste 40 ani (1900-1944) Clinica Infantilă a iniţiat şi condus etapele importante ale ocrotirii copilului în Iaşi şi judeţele limitrofe.

Profesorul Manicatide obţine construirea sediului clinicii prin supraetajarea unui pavilion al Spitalului Sf. Spiridon. Aici a fiinţat Clinica Infantilă din 1903 până în 1970.

Tot la iniţiativa Profesorului M. Manicatide se construiesc între 1910-1911 primele pavilioane pentru boli contagioase şi un pavilion special pentru copiii orfani.

După primul război mondial, în 1919, cu sprijinul Societăţii de Profilaxie a Tuberculozei, ia fiinţă primul dispensar pentru dispensarizare şi asistenţă medicală a copiilor bolnavi de tuberculoză.

Paralel cu această intensă activitate organizatorică se desfăşura asistenţa copiilor internaţi în Clinică, activitatea didactică şi ştiinţifică. Profesorul Manicatide, având şi o solidă pregătire de laborator, efectua personal examenele bacteriologice şi anatomo-patologice pentru diagnostic şi cercetare.

În această prodigioasă activitate, Profesorul Manicatide a fost ajutat de un număr redus dar devotat de colaboratori : externi, interni şi medici secundari selecţionaţi prin concurs, salarizaţi de Epitropia Sf. Spiridon şi care se schimbau periodic. La aceştia se adăuga un nucleu fix de cadre didactice. Concursurile de selecţionare a personalului medical al Epitropiei erau organizate după modelul acelora din spitalele din Paris : externat şi internat de 2 ani, cu participarea studenţilor anilor 3-6 (2 teze şi 2 probe orale din anatomie şi fiziologie). Apoi urma secundariatul cu durata de 4 ani, la care nu se puteau înscrie decât foştii externi şi interni. În total, deci, un medic urma zece ani de ucenicie.

După plecarea Profesorului Manicatide, catedra de Clinică infantilă este ocupată în 1921 de Profesorul Ştefan Graçoscki care a preluat toate responsabilităţile asumate de predecesorul său precum şi minusculul colectiv de oameni devotaţi şi inimoşi cu care a dus mai departe activitatea clinicii în următorii aproape 20 ani (1921-1939).

Colaboratorii Profesorului Graçoscki din acel moment au fost : Dr. Maria Vasiliu-Camner, Dr. Clelia Raţiu- Hurmuzache, Dr. Pineles (radiolog), chimist Cusi Partenie, Conf.Dr. M. Camner, Dr. Proncenco şi, nu în ultimul rând, energicul neobosit organizator Conf. Dr. E. Hurmuzache. În această perioadă o parte din preocupări se desprind de sub tutela Clinicii Infantile : pavilioanele de boli contagioase devin Spitalul Izolarea, paturile pentru tuberculoză se transformă în Dispensarul T.B.C. Apar însă şi alte direcţii de interes. Preocuparea Profesorului Graçoscki pentru sugar a condus la înfiinţarea primelor dispensare de puericultură în cartierele muncitoreşti din Iaşi, la organizarea unei biberonerii în Clinică şi la construirea unui nou local pentru sugarii abandonaţi - serviciul de Puericultură condus de Conf. Dr. E. Hurmuzache.

Tot în această perioadă, pentru a face faţă consecinţelor primului război mondial, Clinica Infantilă înfiinţează şi conduce primul sanatoriu pentru tratamentul tuberculozei pulmonare a copilului - Vila Clunet - precum şi un orfelinat în comuna Popricani.

Preocupările ştiinţifice ale Clinicii Infantile sub conducerea Profesorului Graçoscki s-au concretizat, pe lângă o serie de cercetări, şi în înfiinţarea primei Societăţi de Pediatrie din Iaşi (1929) şi a organului său de publicitate (1930): „Bulletins de la Societé de Pediatrie de Iassy" care a apărut până în 1948.

La pensionarea Profesorului Graçoscki (1939), catedra Clinicii Infantile este preluată de Profesorul Ion Nicolau, personalitate complexă în care se reunea pregătirea de pediatru şi om de laborator cu spiritul enciclopedic al Şcolii Cantacuzino. Perioada în care Clinica Infantilă a fost condusă de Profesorul I. Nicolau a fost, probabil, cea mai zbuciumată din istoria sa: anii celui de-al doilea război mondial, refugiul şi la întoarcere (1945) transformările profunde survenite după August 1944. Spitalele sunt preluate de Ministerul Sănătăţii aşa încât iau sfârşit iniţiativele particulare. Rămâne doar posibilitatea de a imprima caracteristici personale modului de aplicare şi realizare a liniilor trasate.

Profesorul Nicolau a împlinit cu măiestrie această sarcină, realizând aparent pe nesimţite, trecerea de la cele 2 ore de curs de pediatrie pe săptămână la studenţii anului VI ai Facultăţii de Medicină, la învăţământul de Pediatrie din Institutul de Medicină şi de la numărul restrâns de paturi de la Spitalul Sf. Spiridon la includerea vechiului Spital Izraelit de copii, precum şi la organizarea îndrumării în teritoriul oraşului Iaşi şi a judeţelor din Moldova.

În 1952, la plecarea sa în Bucureşti, poate nu întâmplător la catedra de Specializare şi perfecţionare a Medicilor, Profesorul Ion Nicolau a lăsat la Iaşi o Catedră cu două clinici de pediatrie (una anexă) şi puericultură, cu un conferenţiar, trei şefi de lucrări şi un număr corespunzător de asistenţi şi preparatori, precum şi o secţie activă de pediatrie la Societatea de Medici şi Naturalişti. Titular devine Profesorul E. Hurmuzache, revenit de la Timişoara.

Treptat, se impune „Clinica anexă" condusă de Conf. Dr. Titus Mărculescu căruia îi revine meritul de a fi angajat clinica pe drumul medicinii moderne. La iniţiativa sa se organizează un puternic laborator de biochimie unde se efectuează ionograme, astfel încât se pot începe primele încercări de reanimare hidro-electrolitică în deshidratările grave ale sugarului. Aceste mici nuclee de servicii de reanimare realizate în spitalele judeţene din Moldova au schimbat nu numai prognosticul de până atunci al urgenţelor dar şi mentalitatea medicilor pediatri şi a studenţilor. Din păcate este răpus la 52 de ani de un infarct miocardic la care au contribuit în mare măsură presiunea şi nesiguranţa în care au trăit cadrele didactice în anii '50. Unii au rezistat (puţini), cei mai mulţi au plecat, iar alţii au devenit victime anonime ale unor „banale" accidente vasculare... Nu ştim cum ar fi evoluat Pediatria ieşeană sub conducerea Conf. Dr. Mărculescu dar este sigur că domnia sa a avut contribuţia decisivă în schimbarea mentalităţii momentului pentru care trebuie să-i acordăm cinstirea cuvenită oricărui deschizător de drumuri.

Multe din momentele evocate aici au intrat în istoria medicinii româneşti făcând obiectul unui capitol din cartea Prof. Alfred Rusescu dedicat pediatriei ieşene (*Din Istoricul Pediatriei Române,* Ed. Litera, Bucureşti, 1975, 94).

În ultimii peste 30 ani învăţământul de Pediatrie din Iaşi a fost încredinţat în exclusivitate elevilor Şcolii de Pediatrie ieşene care s-au străduit să realizeze o prezenţă continuă în activitatea clinică şi de cercetare a Pediatriei Româneşti.

Prof. dr. Asia Chipail

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE „GR.T. POPA" DIN IAŞI ÎN PRAGUL ANULUI 2000

Câteva puncte de vedere la aniversarea a 120 ani de existenţă (partea a II-a)

În amintirea Profesorului
Gheorghe Năstase

Trei evenimente extraordinare, trei războaie (1912, 1916-1918, 1941-1944) din care ultimele două au fost devastatoare, au influenţat viaţa Şcolii ieşene de medicină, în prima jumătate a secolului XX. (Cea mai „istorică" descriere a acestei şcoli ar impune, firesc, împărţirea evoluţiei ei în două, acceptând ca reper anii de la mijlocul veacului, 1950).

Participarea studenţilor şi medicilor din corpul didactic la aceste războaie a fost importantă, demonstrând calităţile morale şi profesionale remarcabile. Se formase, deja, la începutul secolului, un nucleu de viaţă specific şcolilor universitare ale timpului. La Iaşi, viaţa studenţească s-a organizat relativ timpuriu pentru o universitate tânără; ambianţa socio-politică nu a fost străină, desigur, de acestă vigilenţă socială a tinerilor ieşeni care, în cazul mediciniştilor, deşi neînregimentaţi, de regulă, în partide politice, reflecta filozofia politică a timpului.

Studiul vieţii studenţeşti în perioada precedentă primului război mondial, demonstrează teza amintită mai sus. Studenţii se organizau activ, creând societăţi, grupări, cercuri de studii în care influenţa factorilor politici era doar indirectă. Nici un partid nu a putut domina colectivitatea mediciniştilor; pe lângă specificul unui travaliu profesional mult mai greu decât al altor facultăţi, la medicină diversitatea etnică a studenţilor nu permitea creearea unor „fronturi" politice omogene.

Cu toate dificultăţile de tot felul (materiale, morale, politice) studenţii în medicină aveau, în acei ani, o viaţă profesională bine organizată. Niciodată, în 125 ani de existenţă, mediciniştii nu s-au impus, ca grup distinct, cum au reuşit în perioada 1897-1950. Cea mai reprezentativă asociere a corpului studios medical a fost „Societatea studenţilor în medicină români din Iaşi" care s-a bucurat de un prestigiu deosebit, statutul ei de persoană juridică şi activitatea socio-profesională înscriindu-o în propria structură a Şcolii noastre. Societatea dispunea de un buget, care, deşi insuficient, era hotărâtor pentru unii membri care îşi puteau publica tezele de doctorat (editarea lor a fost obligatorie în prima jumătate a secolului) sau puteau primi unele stipendii strict necesare. Rapoartele de activitate ale acestei Societăţi erau şi ele editate şi prezentate în şedinţe în care, un minim de ceremonie sublinia seriozitatea acţiunii. Conducerea Societăţii, aleasă democratic (şi, cum se raportează corect, prin vot secret) o constituia elita mediciniştilor. Dintre preşedinţii acestei Societăţi (funcţie eligibilă, cu durata de un an, putându-se extinde, prin vot, la încă un an, succesiv) recunoaştem personalităţi care s-au înscris în istoria medicinii din România, unii devenind profesori (Brăiescu, Vereanu, Cădere, Vartolomei, Trosc, Mironescu) alţii, în număr de cinci, căzând la datorie, foarte tineri, în primul război mondial.

Viaţa studenţilor medicinişti, a majorităţii acestora care nu aparţineau unor familii bogate (tinerii avuţi se dedicau în special, dreptului) era, în fapt, foarte grea. Datele de arhivă atestă că studenţii medicinişti proveneau, în general, din familii modeste, de mici funcţionari, ţărani mai înstăriţi, preoţi, negustori (în special evrei şi greci). Sărăcia era duşmanul cel mai mare al acestor studenţi (după cum relata Jules Niţulescu, un oarecare profesor avea obiceiul de a avertiza deschis pe studenţi, pe la 1910 : " dacă sunteţi săraci să părăsiţi medicina, această profesiune este rezervată bogaţilor").

Ideea care se reţine este că viaţa mediciniştilor era dificilă, apropiindu-se uneori, de mizerie.

Iată un fragment din amintirile unui student al timpului : „.... pe mediciniştii ieşeni îi întâlneai ca pedagogi la Seminarul „Veniamin”, unde găseai anual câte 7-8 ţinând posturile nesfârşite, după religie, noaptea dormind la un loc cu elevii iar ziua când se înapoiau la facultate stăteau grămadă în cămăruţa sub scările de la intrarea în fostul palat al lui Mihalache Sturza, din actuala stradă Lozonschi. Alţii erau pedagogi la Liceul „Internat”, ori Liceul Militar ca şi la Şcoala de arte şi meserii, sau ca externi fără plată la Spitalul Socola, în timp ce câte o studentă, fiică de funcţionar neînsemnat, lucra ca meditatoare la Liceul particular de fete «Humpel». În general, aceştia erau studenţi din anii preclinici, iar cei care n-aveau fericirea să se bucure de favoarea directorilor şcolilor respective, dădeau preparaţii. După anul al IV-lea, 25 studenţi puteau deveni interni prin concurs ai spitalelor, ceea ce se adăuga la numărul celor ce făceau Facultatea de medicină din Iaşi, cu mijloace proprii, familiale, număr care în total atingea 120-130 studenţi.

După anul 1910, profesorul Nicolae Iorga întemeiază pe strada Sărăriei un cămin pentru studenţii basarabeni, iar în scopul de a se ajuta încă 5-6, obţine o chilie de la Epitropia bisericii Bărboi unde locuiau dintre acei cu resursele cele mai slabe..."

Aceste condiţii de existenţă, amintind de studenţimea medievală, nu au alterat, totuşi, un anume romantism, specific tinereţii şi caracteristic începutului de veac : „...undeva, din Ţicăul care luneca pe nesimţite la vale, seara, văzduhul era aromat de liliac, iar balurile, întrunirile, manifestările la care se cânta majestos *„Gaudeamus igitur”*, menţineau această ambianţă, amintind de un burg tipic universitar. Ne cunoşteam cu toţii între noi, iar pe profesori care ne cunoşteau, cu toţii îi respectam până la veneraţie"

Studiile se încheiau cu teze de doctorat, tipărite la tipografii diverse, „de cele mai multe ori însă, la Tipografia lui Ştefaniu, care arăta deosebită solicitudine studenţilor lăsaţi să participe ei înşişi la procesul de producţie."

Susţinerea tezei era un moment deosebit. Iată descrierea solemităţii din amintirile aceluiaşi student al epocii : „susţinerea tezei se făcea cu un ceremonial inevitabil. Candidatul trebuia să se prezinte în faţa comisiei formată din 5 membri, îmbrăcat cu o togă a cărei vechime se pierdea într-un trecut îndepărtat. Rosăturile şi culoarea indecisă a mantiei constituiau dovada vârstei sale ancestrale. Apoi, în faţa comisiei, trebuia să dea răspunsurile la întrebări sau, câteodată, să asiste la încrucişările săgeţilor pe care le aruncau reciproc membrii comisiei. Asistenţa era totdeauna numeroasă. Dar chiar de a doua zi, tânărul doctor începea peregrinarea penibilă după un post, obţinut atunci cu greu, cu relaţii şi cu îndatoriri uneori umilitoare" (Gh. Năstase).

Acesta se întâmpla într-o ţară în care, în aceeaşi perioadă pelagra cuprindea 48% ţărani din ţinutul Roman, 22,02% din Covurlui, 38% din Botoşani etc. (Dr. P. Cazacu, Viaţa Romanească, 3, 1915). Nu existau, însă, suficiente prevederi bugetare pentru asigurarea sănătăţii publice ; în special posturile de medici rurali nu erau acoperite bugetar.

În condiţii sociale care, prin indiferenţa faţă de sănătatea publică deveneau, propriu-zis, ostile practicii medicale, Şcoala de medicină de la Iaşi s-a distins, totuşi, prin atitudinea civică. Acest nivel spiritual al Şcolii de la Iaşi explică probabil, forţa de participare la marile evenimente menţionate mai sus, cele trei războaie şi totodată, creativitatea unora dintre sectoarele didactice şi a unor profesori care au reuşit să depăşească modestia resurselor.

* * *

Mai ales cu ocazia celor trei războaie, această stare de spirit a corpului medical ieşean s-a dovedit din plin.

Primul război, din 1913, localizat la spaţiul balcanic, a durat câteva luni, dar a dat prilejul bacteriologiei ieşene să lanseze faimoasa „metodă Slătineanu" (vaccinarea antiholerică) consacrată în istoria medicinii ca „metodă românească" sau „marea experienţă românească"

Acest război, în care evenimentele de patologie contagioasă au fost mai importante decât cele de tactică militară, a concentrat în puţine luni, majoritatea medicilor şi studenţilor ieşeni apţi de armată. Nu ştim câte victime au fost, nici dacă au fost înregistraţi morţi printre medicii şi studenţii noştri. Din amintirile profesorilor Leon Ballif şi Ghe. Năstase, participanţi la acest război, ştim însă că morbiditatea prin *Cholera morbus* a fost extraordinară, boală paralizând orice plan strategic. Mortalitatea nu a fost prea mare din momentul introducerii vaccinului Slătineanu. Majoritatea militarilor s-a îmbolnăvit, boala manifestându-se printr-un debut fulgerător, fără nici un prodrom, culcând la pământ pe pacientul care se svârcolea cuprins de crampe intestinale extraordinar de dureroase. Asistenţa se acorda la faţa locului, în câmp, în drum ; lazaretele şi infermerii aproape nu existau.

Comportamentul medicilor ieşeni a fost admirabil, cum menţionează presa timpului şi cum au comunicat foştii participanţi.

* * *

Peste numai trei ani începe epoca dramatică a primului război mondial. Facultatea de medicină a trecut prin încercările cele mai grele. Într-o provincie asediată, supraaglomerată, contaminată de tifos exantematic evoluând sub forma unei epidemii maligne, corpul profesoral şi studenţii Facultăţii de medicină din Iaşi, au înscris pagini de neuitat în istoria medicinei româneşti.

Războiul a făcut nenumărate victime printre doctori şi întregul corp sanitar. Condiţii speciale, determinate de activitatea în plin mediu epidemic, explică, în special, numărul mare al celor care au căzut la datorie. Zilnic, la rubrica „Victimile datoriei", ziarele ieşene anunţau nume de medici căzuţi eroic. Au murit astfel, doctorii : V. Immerwol şi I. Ţăranu, foşti profesori suplinitori, doctorii M. Gane, S. Müller, P. Zota, G. Zlotescu, asistenţi, nenumăraţi tineri printre care şi fostul preşedinte al Societăţii studenţilor medicinişti, I. Dinulescu.

Ni s-au transmis imagini patetice în care figura unor profesori sau tineri medici şi studenţi de la Facultatea de medicină constituie exemple de eroism profesional şi patriotic.

În clinicile Spiridoniei sau în spitalele amenajate ad-hoc (în palatul Justiţiei, Primăriei, Şcoala de belle-arte, Spitalul dr. Clunet), alături de aliaţi, printre care s-a distins „Misiunea medicală franceză", s-a dus o activitate practică de eroism cotidian, de sacrificu. În ciuda condiţiilor grele, s-a continuat şi activitatea ştiinţifică. S-a înfiinţat chiar o „Societate de medicină de război", la iniţiativa prof. I.Cantacuzino, atunci refugiat la Iaşi, impunându-se şi o revistă în care medicii români publicau alături de aliaţi.

Facultatea de medicină a continuat să funcţioneze şi în aceste condiţii excepţionale, dar numai prin cadrele nemobilizate şi numai prin susţinerea unor examene, doctoratele înseşi acordându-se pe baza unor expuneri, fără tradiţionala teză.

De altfel, o parte din laboratoare au fost evacuate în Rusia. Astfel, personalul şi laboratorul de bacteriologie a fost adăpostit la Harcow, la Institutul de bacteriologie, unde, în colaborare cu echipa condusă de I. Cantacuzino, s-au preparat cantităţi de seruri şi vaccinuri necesare frontului şi populaţiei civile.

În arhiva Universităţii de Medicină şi Farmacie Iaşi se află raportul decanatului Facultăţii de medicină cu privire la participarea personalului didactic la primul război mondial, din care rezultă o parte din activitatea acestui personal în campanie : 6 profesori au fost direct pe front, peste 20 au funcţionat ca medici de campanie, alţii 64, fiind tineri studenţi în medicină sau asistenţi, au participat la luptele cele mai grele, în prima linie, cu arma în mână (L. Ballif, Ghe. Năstase, Ion Nicolau, toţi viitori profesori şi mulţi alţii). Acest eroism a fost recunoscut, printre altele, de atribuirea de către Rege, a unui ordin „Mihai Viteazu", unui medic, şef de lucrări la Facultatea de medicină din Iaşi, dr. I.Gheorghiu, de la catedra de bacteriologie. Acest fapt a fost un unicat semnificativ, cel mai înalt ordin militar fiind rezervat doar ofiţerilor combatanţi, acordându-se rarisim.

Nu cunoaştem o relatare completă privind Facultatea de medicină în timpul acestui prim război mondial. Sursele directe, mai ales ziarele timpului, sugerează la unison, mobilizarea generală, fără excepţii, a studenţilor şi elevilor. „Cel mai mare tribut l-a dat morţii, în războiul actual, corpul nostru medical", consemnează la 7 mai 1917 „Evenimentul" (nr.102). Statistica, încă incompletă, este impresionantă : „Numărul medicilor şi studenţilor în medicină ieşeni, consemnează acelaşi ziar, aflaţi în serviciul armatei, la începutul războiului, era de 2200. Dintre aceştia 130 au căzut în lupte, 280 au căzut la datorie în spitale, răpuşi de tifos exantematic, 130 au căzut prizonieri.

În 1920 Facultatea de medicină din Iaşi intra în al V-lea deceniu de existenţă. În ciuda unor dificultăţi foarte mari, Şcoala de medicină de la Iaşi reuşeşte până la acea dată, să se impună ca o şcoală valoroasă, Războiul, cu efectele catastrofale asupra economiei naţionale, a lăsat urme adânci în special în ceea ce priveşte inventarul material al Facultăţii de medicină din Iaşi. Pe planul structurii didactice şi sub aspectul evoluţiei ştiinţifice a instituţiei, urmele războiului mondial au fost depăşite cu greu. Cum am văzut, la sfârşitul războiului, în 1920, corpul didactic al facultăţii cuprindea personalităţi distinse, de mare prestigiu ştiinţific şi de excepţională autoritate, dar marile prefaceri consecutive războiului au dislocat pe unii din profesorii de prestigiu din Iaşi ; în jurul anului 1920, câţiva profesori au preferat transferul la Bucureşti ; alţii au fost pensionaţi. Concomitent au fost promovaţi profesori noi. Astfel, alături de Al. Slătineanu, C.I. Parhon, I. Tănăsescu sau N. Leon, a apărut o nouă generaţie de tineri profesori : N. Hortolomei, Elena Densuşeanu-Puşcariu, I.I. Mironescu, P. Anghel, V. Răşcanu, I. Enescu, promovaţi în jurul anilor 1920-1925, toţi foşti studenţi ai aceleaşi şcoli. Acestă generaţie a consolidat învăţământul ieşean. În aceiaşi ani, generaţia celor dintâi profesori se retrăgea (G. Socor în 1919, V. Negel şi V. Bejan în 1923, C. Thiron în 1924, E. Riegler în 1928).

Perioada de după război a fost deosebit de importantă în evoluţia Facultăţii de medicină din Iaşi . Ea reflectă necesităţile practice foarte mari, în condiţiile conjucturale de după războiul care determinase pierderea unui întreg contingent al corpului sanitar şi în perspectiva organizării asistenţei sanitare pe criterii cu totul noi, adecvate României întregite. Se impunea de asemenea acordarea rapidă a învăţământului la noile condiţii ale ştiinţei.

Laboratoarele de bacteriologie, fiziologie, chimie, secţia de radiologie, mai toate clinicile se consolidează. În general, gândirea medicală se ridică de la nivelul anatomo-clinic, la corelaţii mai complexe. S-a stabilit, în acei ani, un alt nivel al practicii şi teoriei medicale, o etapă de interpretare modernă, biofuncţională pe care o recunoaştem în activitatea multor catedre şi clinici.

Se poate spune că la sfârşitul celui de al doilea deceniu interbelic, Şcoala ieşeană de medicină se situa la apogeu. O parte din profesorii facultăţii erau consacraţi pe plan ştiinţific ; unii aveau o reputaţie mondială : C.I. Parhon, Gr.T. Popa, Ioan Tănăsescu, N. Hortolomei, M. Ciucă, Al. Slătineanu, N. Leon erau reprezentanţii unei şcoli pe deplin consacrate.

În aceste două decenii dinamica studenţilor a crescut, practic numărul studenţilor trecea de 1000, cu variaţii de la an la an ; foarte caracteristică a fost creşterea însemnată a procentului de femei. Înspre 1940, procentul de studente (35%) era, la Iaşi, unul dintre cele mai mari în lume. (*Facultatea de medicină din Iaşi între 1879 şi 1948*, C.Romanescu, 1979).

Al doilea război mondial a întrerupt, dramatic, ascensiunea Facultăţii de medicină din Iaşi. Nu s-a alcătuit, până în prezent, o evaluare a acestor ani în care pierderile umane şi materiale au fost colosale. Nu avem o situaţie precisă a medicilor căzuţi pe front, nici a celor morţi la datorie în spitalele denumite „Z.I." (zonă interioară) în care au fost antrenaţi, practic, toţi studenţii şi intregul personal didactic. Din relatările (recente) ale veteranilor, supravieţuitori, aceşti ani de suferinţă au constituit un adevărat calvar. Absolut toţi profesorii existenţi pe schema de funcţionare în 1945 au fost concentraţi ; cea mai mare parte a tinerilor medicinişti de ambele sexe au trăit evenimentele de război în prima sa fază, pe frontul rusesc ; mai mulţi încă au luptat sau au lucrat ca medici pe frontul de apus în Transilvania, Cehoslovacia, Ungaria, unii în Germania.

Facultatea de medicină a fost silită să se refugieze în 1943 la Alba-Iulia ; unii dintre medicii acestei şcoli nu au mai revenit ulterior la Iaşi.

Nu trebuie omisă suferinţa medicilor şi studenţilor evrei antrenaţi în evenimentele tragice, absurde, plătite cu moartea sau dispariţia a multora dintre ei.

În paginile care vor reflecta, cândva, aceşti ani, mizeria morală, durerea şi degradarea politică, se strecoară, cu greu, din însemnări timide pierdute în rapoarte de front, din amintirile unor combatanţi, din cărţile aproape uitate, fapte de măreţie civică, de adevărată răscumpărare eroică a unora dintre venerabilii reprezentanţi ai Şcolii noastre. Găsim astfel, însemnări privind curajul extraordinar al căpitanului Jules Niţulescu, în calitate de medic militar al garnizoanei din Roman, îndrăznind să elibereze sute de evrei din vagoanele în care erau trimişi la moarte teribilă ; aflăm despre venerabilul nostru profesor anatomist Ioan Iancu că, făcându-şi drum sub ploaia de gloanţe ruseşti, a purtat pe spatele său voinic un ofiţer muribund, pe care apoi l-a operat. Ofiţerul, devenit ulterior general, descrie cu emoţie cum, observând curajul doctorului care îl căra pe umeri, gloanţele duşmane i-au făcut un culoar de trecere ; aflăm despre curajul profesorului Leon Ballif care, împreună cu Jules Niţulescu au salvat din lagărul de exterminare din Transnistria pe evreii muribunzi, diagnosticând cu măiestrie clinică, boala rară de care erau afectaţi, *latirismul* ; aflăm de viitorul distins psihiatru, dr. S. Blumenfeld, îngrijind, într-un post de linia I, la Sărata, la Cetatea Albă, pe combatanţii legionari, trimişi ca pedeapsă în unităţi de exterminare; aflăm de curajul de opozanţi al lui Gr.T. Popa, Vasile Răşcanu şi multora care s-au purtat cu demnitate în împrejurări socio-politice, sau pe front, în cele mai diverse şi aproape incredibile circumstanţe.

După trei ani de sacrificii, pierderi, încercări dramatice, Facultatea de medicină din Iaşi se reinstala într-un local minat, cu clinicile sfârtecate de bombe, într-un oraş cuprins de foame şi teribilă sărăcie.

Se părea că, în sfârşit, pacea va îngădui reconstrucţia necesară, speranţele păreau a fi întemeiate, visurile renaşterii din cenuşă păreau realizabile.

Cum ştim, nu a fost aşa.

Prof. dr. Constantin Romanescu

NOUTATE

GROSIMEA INTIMĂ - MEDIA CAROTIDIANĂ ÎN CERCETARE ŞI ÎN PRACTICA CLINICĂ

Îngroşarea peretelui arterelor carotide poate fi detectat plecând de la măsurarea grosimii intimă-media prin echo mod B de înaltă rezoluţie. Principiile de măsurare sunt: imaginea caracteristică este constituită dintr-o linie dublă, paralelă, reprezentând interfeţele sânge-endoteliu şi media-adventice; măsurarea se efectuează la nivelul peretelui profund al carotidei primitive drepte sau stângi; măsurarea distanţei dintre cele două interfaţe poate fi automatizată prin utilizarea de programe informatizate care detectează cele două interfaţe prin analiză densitometrică a nuanţelor de gri pe o lungime de arteră de minimum 10 mm. Numeroase studii prospective realizate la adulţi de vârstă medie (studiul finlandez, studiul ARIC: Atherosclerosis Risk in Communities Study) sau la subiecţi de peste 60 de ani (studiul Rotterdam, studiul CHS - Cardiovascular Health Study) au arătat că creşterea grosimii intimă-media carotidiană multiplică de 2-4 ori riscul de apariţie a unei complicaţii coronariene şi/sau cerebro-vasculare în următorii 3-5 ani. Din punct de vedere al interesului terapeutic, clasele de medicamente cum sunt răşinile şi, mai ales, statinile utilizate în tratamentul hipercolesterolemiilor au antrenat, comparativ cu Placebo, o scădere semnificativă a ratei de progresie anuală a grosimii intimă-media carotidiană determinând o scădere a incidenţei complicaţiilor coronariene. Diferite clase de antihipertensive au fost studiate (de menţionat isradipina în studiul MIDAS - Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study) însă nu par a fi capabile de a încetini progresia grosimii intimă-media carotidiene. Interesul clinic al măsurării constă în faptul că reflectă efectul cumulativ al multiplilor factori de risc cardio-vasculari şi precede apariţia de viitoare complicaţii. Grosimea intimă-media permite de a evalua eficacitatea tratamentului vizând prevenirea precoce a aterosclerozei. (Simon A., Epaisseur intima-media carotidienne en recherche et pratique clinique, *Cardiologie Pratique*, 1999, 484, 22-23)

Crina Constantinescu

ISTORICUL CHIRURGIEI ROMÂNEŞTI (I)

„Ştiinţa aparţine întregului glob, însă omul de ştiinţă îşi are propria ţară", afirma Pasteur evidenţiind prin aceasta atât universalitatea surselor şi gândirii ştiinţifice, cât şi importanţa acelui **genius loci** înţeles ca unul din factorii obiectivi şi subiectivi care pun în valoare spiritul creativ şi creator uman.

Istoricul chirurgiei româneşti este o reliefare şi nu o revendicare, deşi, în esenţa lui, este şi un gest de repunere în drept, de aducere la cunoştinţă „tuturor celor care nu ştiu şi a celor care nu vor să ştie că România a fost ţară europeană", cum spune D. Setlacec, rezumându-şi într-un motto remarcabila carte a sa dedicată istoricului medicinei româneşti (13). Câte alte ţări se pot lăuda cu atâta strălucire chirurgicală, la care au contribuit ca artişti ai bisturiului şi făuritori de şcoală: Severeanu, Toma Ionescu, Ernest Juvara, Iacobovici, Iancu şi Amza Jianu, Hortolomei, I. Juvara (12).

Cultura şi civilizaţia traco-geţilor, îndeaproape corelate cu cele greacă şi latină, cu cele ale Orientului Mijlociu şi Egiptului, au o personalitate distinctă, inclusiv în domeniul medicinei. Bătrânul Herodot consemna, cu admiraţie, priceperea traco-geţilor şi concepţia lor de a aborda vindecarea bolilor privind fiinţa umană ca un tot indestructibil - psihic şi biologic. Documentele arheologice atestă, de asemenea, faptul ca aceiaşi **traco-geţi** practicau cu iscusinţă **unele manopere chirurgicale**, elocvente în acest sens fiind craniile trapanate descoperite în cimitirele Dacia-Mureş şi Sărata Monteoru, datând încă din epoca bronzului (4). Columna lui Traian consemnează în piatră scene edificatoare privind activităţile chirurgicale din Dacia Romană. Fie că asistăm la o difuzare a ştiinţei şi practicilor chirurgicale, fie că avem de-a face cu o creaţie locală în domeniu, important rămâne faptul că principiile şi mijloacele de aplicare sunt aceleaşi ca nivel conceptual şi practic şi că se înscriu pe aceleaşi cote valorice cu cele aplicate în India antică, în Egipt sau în Mesopotamia, în Grecia antică sau în Imperiul Roman.

În ciuda vicisitudinilor cu care s-a confruntat patria românilor în decursul istoriei şi, mai ales, a faptului că asemenea îndeletniciri medicale, inclusiv chirurgicale nu au fost consemnate în scris, asistăm totuşi la difuzarea şi perpetuarea acestora pe cale orală şi practică. Alături de medicina populară, empirică, rezumată la descântece şi leacuri băbeşti, în epoca prefeudală românească se practicau de către chirurgii empirici şi unele manopere chirurgicale care vizau reducerea unor fracturi şi luxaţii, sângerări etc. „Specializarea" în astfel de îndeletniciri întrunea, desigur, o experienţă transmisă din generaţie în generaţie, având la temelie şi un anume har/disponibilitate firească a unor indivizi şi răspundea unor cerinţe de viaţă şi de moarte cu care se confruntau. În baza unor astfel de cerinţe se şi face, de fapt, pasul de la îndeletnicirea ocazională spre meseria şi apoi arta chirurgicală care, şi la noi, cunoaşte o traiectorie sinuoasă, dar ascendentă.

Un stadiu incipient îl constituie organizarea pe lângă mănăstiri a aşa-numitelor **bolniţe** şi, aproape concomitent cu acestea, şi apariţia **bărbierilor-chirurgi**, stabili sau ambulanţi, formaţi pe bază de ucenicie. În Transilvania, existenţa acestora este semnalată pe lângă aşezămintele numite **hospitalium**, cum ar fi şi cel de la Mănăştur (Cluj), fondat în 1861 de călugării ioaniţi. Demnă de remarcat, în aceeaşi ordine de idei, este înfiinţarea, în 1591, a breslei bărbierilor chirurgi la Tg. Mureş, care a funcţionat până în secolul XIX. În prima jumătate a secolului al XIX-lea numărul medicilor care profesau în spitalele laice, autonome faţă de aşezămintele de tămăduire amenajate pe lângă manăstiri, se aflau în creştere progresivă, activităţii desfăşurate de aceştia implicându-i-se cu consecvenţă şi cea a **hirurgilor** sau **gerahilor**, şcoliţi de obicei în academiile sau şcolile de „hirurgie" existente în Germania şi Austria, care numai în anumite condiţii şi nu la nivel de medic puteau exercita libera practică. Documentele vremii consemnează intervenţia chirurgicală efectuată în 1778, de către hirurgul Rosi, banului Constantin Caragea, în vederea extirpării unei tumori de sân, fără anestezie, cu hemostază prin bandaje compresive. Cronicarul Ion Neculce consemnează şi el o altă manoperă chirurgicală, de data aceasta fiind vorba de o proteză dentară făcută domnitorului Dumitraşcu Cantacuzino (1673-1685) şi o operaţie de cataractă executată de un oarecare Radu, probabil hirurg, la 1794. De astfel de intervenţii chirurgicale autorizate nu puteau beneficia şi oamenii simpli care deveneau frecvent victime ale impostorilor. Ca măsură preventivă, începând din 1775, s-a recurs la verificarea diplomelor şi la atestarea medicilor, hirurgilor şi moaşelor prin **carte de mână**, eliberată, cu începere din 1797, de juriile stabilite în acest scop. **Catagrafierea doctorilor** sau întocmirea listelor celor cu drept de liberă practică, întreprinsă în mod regulat din 1829, instituirea din 1851 a examenului de liberă practică pentru toţi cei ce aveau diplome de doctori în străinătate şi vroiau să profeseze în ţară, precum şi rezultatele obţinute de absolvenţii facultăţilor germane şi, mai ales, din Viena au orientat un mare număr de români către acestea şi mai puţin către Franţa, Olanda sau Turcia. Remarcăm printre aceştia pe A. Greceanu, C. Filiti, D. Caracaş, C. Darvari, A. Arsachi, C. Nicolaide, cu studii la Halle, Viena, Magdeburg, pe bucureştenii Şt. Episcopescu, G. Polysu şi moldovenii Gh. Cuciureanu şi V. Negură care au obţinut doctorate la Viena şi Berlin, N. Creţulescu şi Anastasie Fătu cu studii la Paris şi pe C. Vârnav, doctori ai Universităţii din Buda, care, reîntorşi în ţară, vor marca prin întreaga lor activitate medicală, organizatorică, de cercetare şi cultural-ştiinţifică o adevărată renaştere în medicina şi practica medicală românească, în menţinerea acestora la nivel european.

În ciuda numărului tot mai mare de medici, aceştia nu reuşeau să acopere întregul areal românesc. Lipsa medicilor a determinat angajarea hirurgilor pe posturi de medici. În 1842, în Moldova, din cei 62 de practicieni numai 45 erau doctori, iar în Muntenia, la 1851, funcţionau 51 de doctori şi 24 hirurgi. În Transilvania, autorităţile imperiale au împiedicat pe toate căile trimiterea tinerilor români la studii în străinătate, medicii români din Transilvania preferând datorită persecuţiilor să-şi exercite profesiunea în Principate.

Precedând constituirea unui sistem oficial de asistenţă medicală şi sanitară, în prima jumătate a secolului al XVIII-lea sunt întemeiate primele spitale româneşti: Colţea (1704) şi Brâncovenesc (1738) în Bucureşti şi Spitalul Epitropiei Sf. Spiridon (1753) în Iaşi. Aceste spitale devin nuclee temeinic şi ştiinţific consolidate, la standard european, pentru înfiinţarea şi dezvoltarea unei adevărate reţele spitaliceşti. Astfel, prin contribuţia materială, organizatorică şi ştiinţifică a Epitropiei Spitalului Sf. Spiridon din Iaşi, în curs de numai câteva decenii sunt înfiinţate spitale-filiale ale acestora în principalele oraşe ale Moldovei (Roman, Galaţi, Fălticeni, Focşani, Tg. Ocna, Tg. Neamţ, Botoşani, Baia, Bârlad, Vaslui şi Herţa), precum şi Institutul Gregorian şi Spitalul Sf. Treime din Iaşi. Schimbările politico-economice intervenite după 1800 conduc la dezvoltarea reţelei spitaliceşti în Muntenia prin înfiinţarea spitalelor Filantropia, Maternitatea şi Spitalul de copii din Bucureşti sau a unor unităţi spitaliceşti la Craiova, Târgovişte, Ploieşti şi Râmnicu-Vâlcea. Sprijinite în mod substanţial şi consecvent prin donaţii, dar şi prin subvenţii acordate de către stat, aceste unităţi spitaliceşti, organizate şi conduse iniţial după reguli cuprinse în testamente şi acte de donaţie, dar şi după regulamente proprii, elaborate pe baza unor studii făcute în unităţi similare cu tradiţie din Europa adaptate la cerinţele reale ale ţării, au ajuns în scurtă vreme la un anumit grad de omogenizare ca structură şi profil, compatibil cu cel european. Nu asistăm, desigur, la un proces lipsit de greutăţi şi impedimente de tot felul. Dimpotrivă, majoritatea spitalelor mai sus menţionate au cunoscut alternativ perioade de decădere, de mizerie chiar, îndeosebi în perioada războaielor ruso-turce şi a epidemiilor care le-au secondat, dar şi perioade care justifică pe deplin mândria medicilor români şi admiraţia străinilor sau ocupanţilor vremelnici ai Principatelor Române. Important rămâne faptul că încercările prin care au trecut le-au consolidat, diferenţiat şi diversificat activitatea în funcţie de cerinţele reale ale asistenţei spitaliceşti şi sanitare. Aşa se face că în cadrul Spitalului Epitropiei Sf. Spiridon din Iaşi, pe lângă serviciile existente (de primire, medical şi farmaceutic) se înfiinţează, în 1848, de către dr. L. Russ-senior, un serviciu special de chirurgie, organizat şi perfecţionat de către acesta. Eficienţa unei astfel de iniţiative este demonstrată, cel puţin statistic, prin rapoartele medicale întocmite, care atestă că între 1848-1852 au fost efectuate 2073 intervenţii chirurgicale, dintre care 247 operaţii mari.

Născut în Austria, în 1816, cu diplomă de magistru în chirurgie în 1841 şi doctorat în medicină, în 1857, la Halle, **Ludovic Russ-senior** se stabileşte la Iaşi în 1842, fiind angajat după un an ca *subchirurg* la Spitalul Sf. Spiridon şi apoi ca şef al serviciului chirurgical înfiinţat, în 1848, din iniţiativa sa. Activitatea sa de excepţie se remarcă şi printr-o nouă şi îndrăzneaţă orientare în domeniu. El execută intervenţii chirurgicale de mare amploare, abordează chirurgia vasculară (anevrism al arterei poplitee, crosectomie pentru varicele membrelor inferioare), practică cistotomii pentru litiază vezicală. Ca o premieră chiar şi pentru cele mai înaintate şcoli de chirurgie ale timpului se înscrie ablaţia unei tumori ovariene pe care o execută cu succes, în 1875, la o pacientă de 16 ani. De numele său se leagă, de asemenea, şcoala de chirurgie ieşeană, creată de acesta, în 1863, pe lângă serviciul de chirurgie al Spitalului Sf. Spiridon unde era medic primar, precum şi înfiinţarea în cadrul Facultăţii de Medicină din Iaşi, începând din 1880, a Catedrei de Chirurgie. Ca o recunoaştere a meritelor sale, la primul Congres al medicilor români ţinut la Bucureşti, în 1884, este ales Preşedinte de onoare, alături de N. Creţulescu. Realizările sale sunt recunoscute şi pe plan european, colecţia sa de calculi de la bolnavii operaţi în Spitalul Sf. Spiridon fiind premiată la Expoziţia Medicală Internaţională de la Viena (14).

Întemeierea unor „şcoli de medicină", inclusiv de chirurgie, în Principatele Române îşi are începuturile, deci, în cadrul practicii spitaliceşti. Aceasta nu a precedat însă ideea înfiinţării unor şcoli medicale cu caracter superior, universitar, care se contuambulanţi, formaţi pe bază de ucenicie. În Transilvania, existenţa acestora este semnalată pe lângă aşezămintele numite **hospitalium**, cum ar fi şi cel de la Mănăştur (Cluj), fondat în 1861 de călugării ioaniţi. Demnă de remarcat, în aceeaşi ordine de idei, este înfiinţarea, în 1591, a breslei bărbierilor chirurgi la Tg. Mureş, care a funcţionat până în secolul XIX. În prima jumătate a secolului al XIX-lea numărul medicilor care profesau în spitalele laice, autonome faţă de aşezămintele de tămăduire amenajate pe lângă manăstiri, se aflau în creştere progresivă, activităţii desfăşurate de aceştia implicându-i-se cu consecvenţă şi cea a **hirurgilor** sau **gerahilor**, şcoliţi de obicei în academiile sau şcolile de „hirurgie" existente în Germania şi Austria, care numai în anumite condiţii şi nu la nivel de medic puteau exercita libera practică. Documentele vremii consemnează intervenţia chirurgicală efectuată în 1778, de către hirurgul Rosi, banului Constantin Caragea, în vederea extirpării unei tumori de sân, fără anestezie, cu hemostază prin bandaje compresive. Cronicarul Ion Neculce consemnează şi el o altă manoperă chirurgicală, de data aceasta fiind vorba de o proteză dentară făcută domnitorului Dumitraşcu Cantacuzino (1673-1685) şi o operaţie de cataractă executată de un oarecare Radu, probabil hirurg, la 1794. De astfel de intervenţii chirurgicale autorizate nu puteau beneficia şi oamenii simpli care deveneau frecvent victime ale impostorilor. Ca măsură preventivă, începând din 1775, s-a recurs la verificarea diplomelor şi la atestarea medicilor, hirurgilor şi moaşelor prin **carte de mână**, eliberată, cu începere din 1797, de juriile stabilite în acest scop. **Catagrafierea doctorilor** sau întocmirea listelor celor cu drept de liberă practică, întreprinsă în mod regulat din 1829, instituirea din 1851 a examenului de liberă practică pentru toţi cei ce aveau diplome de doctori în străinătate şi vroiau să profeseze în ţară, precum şi rezultatele obţinute de absolvenţii facultăţilor germane şi, mai ales, din Viena au orientat un mare număr de români către acestea şi mai puţin către Franţa, Olanda sau Turcia. Remarcăm printre aceştia pe A. Greceanu, C. Filiti, D. Caracaş, C. Darvari, A. Arsachi, C. Nicolaide, cu studii la Halle, Viena, Magdeburg, pe bucureştenii Şt. Episcopescu, G. Polysu şi moldovenii Gh. Cuciureanu şi V. Negură care au obţinut doctorate la Viena şi Berlin, N. Creţulescu şi Anastasie Fătu cu studii la Paris şi pe C. Vârnav, doctori ai Universităţii din Buda, care, reîntorşi în ţară, vor marca prin întreaga lor activitate medicală, organizatorică, de cercetare şi cultural-ştiinţifică o adevărată renaştere în medicina şi practica medicală românească, în menţinerea acestora la nivel european.

În ciuda numărului tot mai mare de medici, aceştia nu reuşeau să acopere întregul areal românesc. Lipsa medicilor a determinat angajarea hirurgilor pe posturi de medici. În 1842, în Moldova, din cei 62 de practicieni numai 45 erau doctori, iar în Muntenia, la 1851, funcţionau 51 de doctori şi 24 hirurgi. În Transilvania, autorităţile imperiale au împiedicat pe toate căile trimiterea tinerilor români la studii în străinătate, medicii români din Transilvania preferând datorită persecuţiilor să-şi exercite profesiunea în Principate.

Precedând constituirea unui sistem oficial de asistenţă medicală şi sanitară, în prima jumătate a secolului al XVIII-lea sunt întemeiate primele spitale româneşti: Colţea (1704) şi Brâncovenesc (1738) în Bucureşti şi Spitalul Epitropiei Sf. Spiridon (1753) în Iaşi. Aceste spitale devin nuclee temeinic şi ştiinţific consolidate, la standard european, pentru înfiinţarea şi dezvoltarea unei adevărate reţele spitaliceşti. Astfel, prin contribuţia materială, organizatorică şi ştiinţifică a Epitropiei Spitalului Sf. Spiridon din Iaşi, în curs de numai câteva decenii sunt înfiinţate spitale-filiale ale acestora în principalele oraşe ale Moldovei (Roman, Galaţi, Fălticeni, Focşani, Tg. Ocna, Tg. Neamţ, Botoşani, Baia, Bârlad, Vaslui şi Herţa), precum şi Institutul Gregorian şi Spitalul Sf. Treime din Iaşi. Schimbările politico-economice intervenite după 1800 conduc la dezvoltarea reţelei spitaliceşti în Muntenia prin înfiinţarea spitalelor Filantropia, Maternitatea şi Spitalul de copii din Bucureşti sau a unor unităţi spitaliceşti la Craiova, Târgovişte, Ploieşti şi Râmnicu-Vâlcea. Sprijinite în mod substanţial şi consecvent prin donaţii, dar şi prin subvenţii acordate de către stat, aceste unităţi spitaliceşti, organizate şi conduse iniţial după reguli cuprinse în testamente şi acte de donaţie, dar şi după regulamente proprii, elaborate pe baza unor studii făcute în unităţi similare cu tradiţie din Europa adaptate la cerinţele reale ale ţării, au ajuns în scurtă vreme la un anumit grad de omogenizare ca structură şi profil, compatibil cu cel european. Nu asistăm, desigur, la un proces lipsit de greutăţi şi impedimente de tot felul. Dimpotrivă, majoritatea spitalelor mai sus menţionate au cunoscut alternativ perioade de decădere, de mizerie chiar, îndeosebi în perioada războaielor ruso-turce şi a epidemiilor care le-au secondat, dar şi perioade care justifică pe deplin mândria medicilor români şi admiraţia străinilor sau ocupanţilor vremelnici ai Principatelor Române. Important rămâne faptul că încercările prin care au trecut le-au consolidat, diferenţiat şi diversificat activitatea în funcţie de cerinţele reale ale asistenţei spitaliceşti şi sanitare. Aşa se face că în cadrul Spitalului Epitropiei Sf. Spiridon din Iaşi, pe lângă serviciile existente (de primire, medical şi farmaceutic) se înfiinţează, în 1848, de către dr. L. Russ-senior, un serviciu special de chirurgie, organizat şi perfecţionat de către acesta. Eficienţa unei astfel de iniţiative este demonstrată, cel puţin statistic, prin rapoartele medicale întocmite, care atestă că între 1848-1852 au fost efectuate 2073 intervenţii chirurgicale, dintre care 247 operaţii mari.

Născut în Austria, în 1816, cu diplomă de magistru în chirurgie în 1841 şi doctorat în medicină, în 1857, la Halle, **Ludovic Russ-senior** se stabileşte la Iaşi în 1842, fiind angajat după un an ca subchirurg la Spitalul Sf. Spiridon şi apoi ca şef al serviciului chirurgical înfiinţat, în 1848, din iniţiativa sa. Activitatea sa de excepţie se remarcă şi printr-o nouă şi îndrăzneaţă orientare în domeniu. El execută intervenţii chirurgicale de mare amploare, abordează chirurgia vasculară (anevrism al arterei poplitee, crosectomie pentru varicele membrelor inferioare), practică cistotomii pentru litiază vezicală. Ca o premieră chiar şi pentru cele mai înaintate şcoli de chirurgie ale timpului se înscrie ablaţia unei tumori ovariene pe care o execută cu succes, în 1875, la o pacientă de 16 ani. De numele său se leagă, de asemenea, şcoala de chirurgie ieşeană, creată de acesta, în 1863, pe lângă serviciul de chirurgie al Spitalului Sf. Spiridon unde era medic primar, precum şi înfiinţarea în cadrul Facultăţii de Medicină din Iaşi, începând din 1880, a Catedrei de Chirurgie. Ca o recunoaştere a meritelor sale, la primul Congres al medicilor români ţinut la Bucureşti, în 1884, este ales Preşedinte de onoare, alături de N. Creţulescu. Realizările sale sunt recunoscute şi pe plan european, colecţia sa de calculi de la bolnavii operaţi în Spitalul Sf. Spiridon fiind premiată la Expoziţia Medicală Internaţională de la Viena (14).

Întemeierea unor „şcoli de medicină", inclusiv de chirurgie, în Principatele Române îşi are începuturile, deci, în cadrul practicii spitaliceşti. Aceasta nu a precedat însă ideea înfiinţării unor şcoli medicale cu caracter superior, universitar, care se conturează şi se impune tot mai mult încă din primele decenii ale secolului al XIX-lea. În Muntenia, la 1832, se elaborase deja proiectul de înfiinţare a unor cursuri speciale de medicină şi igienă, care să formeze ofiţeri de sănătate, sub forma unei facultăţi în cadrul Şcolii Centrale, cu durata de 4 ani. Animată de intenţii similare, intelectualitatea Moldovei îşi exprima prin doctor **I. Cehac**, în 1838, la Congresul Naturaliştilor de la Freiburg, „nădejdea de a se deschide la Iaşi un curs de hirurgie". Posibilităţile reale, existente în Principate nu au permis însă la început decât înfiinţarea unor şcoli de nivel mediu, care au constituit premizele facultăţilor de mai târziu.

Între acestea se remarcă **Şcoala de mică chirurgie a lui N. Creţulescu, înfiinţată la Bucureşti, în 1842, şi Şcoala de chirurgie a lui N. Negură, înfiinţată la Iaşi, în 1859.** Prima, deşi cu caracter de şcoală medie, a contribuit efectiv la înfiinţarea Facultăţii de Medicină din Bucureşti, în 1869. A doua, Şcoala de chirurgie deschisă din iniţiativa lui N. Negură, la Iaşi, are proprietatea de a fi prima şcoală cu caracter declarat universitar, în limba română, din ţara noastră, şcoală care, datorită greutăţilor de ordin material, abia după 20 de ani, în 1879, îşi va vedea realizată intenţia iniţiatorului ei prin înfiinţarea Facultăţii de Medicină de la Iaşi. Deşi prematur întreruptă, Şcoala de mică chirurgie (subchirurgie) înfiinţată de N. Creţulescu a impus încă de la început, datorită organizatorului ei, bine pregătit în domeniu, cu doctorat în medicină la Paris, criterii de valoare, competenţă şi competiţie.

După revoluţia de la 1848, Eforia din Bucureşti reia iniţiativa doctorului Creţulescu încredinţând, în 1852, înfiinţarea şcolii doctorului **G. Polysu**, reîntors în ţară de la studii din Berlin. Nici această iniţiativă nu reuşeşte datorită greutăţilor de moment şi a cadrului juridic încă insuficient definit. Ideea nu este însă abandonată, ci, dimpotrivă, este susţinută temeinic şi cu consecvenţă de promotorii ei. La Bucureşti, doctorul Capşa, mamoşul principatului Munteniei, elaborează un memoriu pentru înfiinţarea unei şcoli medii de medicină, iar la Iaşi, dr. C. Vârnav publică, în 1844, un manual de chirurgie şi susţine un curs de medicină cu elemente de chirurgie, care depăşea noţiunile elementare. Prelegeri de medicină continuau să fie ţinute la Şcoala Sf. Sava din Bucureşti şi la Academia Românească din Iaşi, la seminariile şi şcolile de învăţători care funcţionau în Principatele Române.

Iniţiativa înfiinţării unei şcoli de medicină este reluată şi susţinută energic în Muntenia de domnitorul Barbu Ştirbei. În acest scop, acesta cere ajutorul Franţei, prin consulul aflat la Bucureşti. Scopul declarat al solicitării era înfiinţarea unei şcoli de medicină care să formeze, ca şi în Franţa, ofiţeri de sănătate pentru spitalul oştirii. Răspunsul la solicitare este favorabil. De la Facultatea din Paris, vine la Bucureşti, în 1853, doctor **Carol Davila**, căruia i se oferă gradul de maior, funcţia de şef al spitalului oştirii şi i se încredinţează misiunea de a înfiinţa şcoala. Doctor în medicină la Paris, tânărul de numai 25 de ani, Carol Davila, se dovedeşte în scurt timp nu numai un om cu bună şi amplă pregătire în domeniu, ci şi un bun organizator (8). Şcoala înfiinţată de el avea caracter de şcoală militară, era subordonată Ministerului de Război şi, pentru început, iniţia recruţii cu ştiinţă de carte în domeniul medicinii. După 2 ani, în 1855, şcoala devine Şcoala de mică chirurgie de la Mihai Vodă, pregătindu-i ca felceri pe elevii selectaţi dintre absolvenţii cursului primar, obligându-şi discipolii să-şi continue şi studiile gimnaziale la Colegiul de la Sf. Sava. Notăm că doi dintre absolvenţii acesteia, N. Mândărescu şi V. Vlădescu, îşi vor obţine doctoratul în medicină la Paris, întorcându-se apoi ca profesori la Şcoala de mică chirurgie. În urma reformei din 1856 se adoptă un program mai complex de pregătire, similar cu cel aplicat în şcolile franceze, vizând pregătirea „ofiţerilor de sănătate" cu învăţământ clinic. Şcoala de chirurgie pregătea, la început, 25 de elevi pentru armată şi 25 de elevi pentru reţeaua civilă, deschizând celor mai buni dintre ei şi perspectiva continuării studiilor în străinătate, fapt ilustrat prin D. Grecescu, C. Severeanu, D. Drăghicescu şi mulţi alţii, care îşi vor obţine doctoratul la Paris. Instituţia îşi selecta elevii pe bază de examen de admitere, dintre absolvenţii de 4 clase gimnaziale, avea durată a cursurilor de 5 ani, urmaţi de alţii 3 de practică, de externat şi internat. În 1857, avea o capacitate de şcolarizare de 90 elevi (40 pentru armată şi 50 pentru districte) şi 20 de elevi pentru farmacie. Carol Davila a obţinut recunoaşterea acestei şcoli de către Franţa şi de către statul Piemont, fapt care permitea absolvenţilor ei să se înscrie în anul al III-lea de studii al Facultăţii de Medicină din Paris sau din Torino, unde, după încă 4 ani de studiu, îşi puteau obţine doctoratul. Continuarea studiilor la Paris sau Torino a fost susţinută, începând cu 1860, prin burse de stat. Absolvenţii care nu îşi continuau studiile obţineau la absolvire titlul de licenţiat. Programul şcolii cuprindea şi cursuri de patologie chirurgicală, fracturi, luxaţii şi bandaje. Corpul profesoral era alcătuit din medicii spitalelor cu studii în străinătate, între aceştia remarcându-se N. Turnescu, G. Polysu, Şt. Capşa, I. Felix, E. Severin etc. Începând din 1858 se programează externatul şi internatul prin concurs, primii externi ai aceluiaşi an funcţionând la Spitalul Colţea.

Deşi neîmplinită la nivelul scontat, acela de şcoală medicală cu caracter universitar, iniţiativa lui N. Negură, numit de domnitorul Al. Ioan Cuza ca „profesor pentru cursul public de medicină şi chirurgie ce s-a oferit să-l facă fără plată", nu a încetat să se fructifice sub diferite forme şi, mai ales, să-şi recâştige adepţi în rândurile colegilor săi de la Spitalul Epitropiei Sf. Spiridon. Astfel, la 30 noiembrie 1859, tânărul **N. Negură** inaugura în localul Academiei Mihăilene din Iaşi învăţământul medical universitar din Moldova. Reitinerând iniţiativa lui N. Negură, dr. L. Russ senior, medicul şef al secţiei de chirurgie a Spitalului Epitropiei Sf. Spiridon, deschide, în 1863, un curs liber de anatomie şi chirurgie din care au fost predate 14 capitole de anatomie topografică, chirurgie şi pansamente. Deşi nu a susţinut iniţiativa lui N. Negură, pe care o considera prematură în funcţie de condiţiile care existau pe atunci, A. Fătu, doctor în medicină la Paris, se înscrie printre cei mai ferventi susţinători ai învăţământului medical.

Condiţiile economico-financiare, politice şi juridice ale vremii au făcut ca în Principatele Române practica să devanseze, de regulă, demersul teoretic, asigurat printr-un sistem de învăţământ, aflându-se însă la curent cu noile cuceriri ale ştiinţei medicale din Europa şi din lume. Un asemenea avantaj ne îngăduie să credem că a făcut ca şcoala de chirurgie românească, târziu şi firav constituită ca sistem de învăţământ, să se configureze solid şi, ca aceasta, citându-l pe I. Făgărăşanu, „într-un interval atât de scurt de timp să ajungă din urmă şi, în anumite privinţe, să şi depăşească unele ţări cu vechi tradiţii în ceea ce priveşte învăţământul medico-chirurgical" (8). O asemenea performanţă se explică prin faptul că absenţa unui învăţământ medical superior a fost cu entuziasm şi cu inteligenţă sprijinită de activitatea societăţilor ştiinţifice, de interesul consecvent cu care medicii români au urmărit şi s-au integrat în viaţa ştiinţifică medicală europeană.

Prioritatea înfiinţării unei societăţi ştiinţifice medicale aparţine corpului medical din Iaşi, unui nucleu format din 21 medici, farmacişti şi naturalişti care, în 1830, au constituit un cerc de citire, cerc ce va sta la baza înfiinţării, în 1832, a **Societăţii Literare a Medicilor şi Farmaciştilor**, iar un an mai târziu, în 1833, a **Societăţii de Medici şi Naturalişti din Iaşi** care, funcţionând din 1835 sub această denumire, va avea un rol precumpănitor în medicina şi cultura română. Demn de remarcat este faptul că, încă de la înfiinţare, Societatea şi-a înscris în statutul său, ca prioritate, integrarea preocupărilor ei în contextul ştiinţific şi medical european, fapt ilustrat, între altele, prin cooptarea în rândurile membrilor ei, a unor personalităţi în domeniu, de la universităţi de renume european (Atena, Paris, Strasbourg, Roma, Genova, Viena, München, Zürich, Copenhaga, Hamburg, Buda), peste 83 de membrii care şi-au adus contribuţia, cel puţin din punct de vedere al informaţiei curente, prin articole de specialitate publicate în paginile revistei. Un rol similar, în Muntenia, l-a avut Societatea Ştiinţifică Medicală, înfiinţată la Bucureşti, în 1857, la iniţiativa lui N. Creţulescu şi Carol Davila, care în urma unor tatonări şi dispute, inerente începutului, reuşeşte să devină, după 1859, un adevărat forum ştiinţific. Pe lângă publicaţiile cu scop didactic, la nivelul şcolilor existente sau a celor care erau de dorit să fie, sub egida acestora, apar lucrări de specialitate, cu valoare de cursuri universitate sau de sinteze în domeniu, care se disting prin nivelul lor ridicat de asimilare a cuceririlor dobândite pe plan european în domeniu, vizând atât încurajarea cercetării, educaţiei sanitare, cât şi situarea activităţii de asistenţă medicală în concordanţă cu dezvoltarea ştiinţelor şi a practicii medicale din Europa şi din lume. Într-o asemenea viziune se înscriu ***Manualul de anatomie*** şi ***Manualul pentru îngrijitorii şi îngrijitoarele de bolnavi*** publicate de N. Creţulescu în sprijinul Şcolii de chirurgie din Bucureşti, înfiinţată în 1842, ***Manualul „Mica chirurgie"*** a lui G. Polysu tipărit în 1844, ***Manualul pentru învăţământul moşitului*** alcătuit de A. Fătu, în 1852, pentru Institutul Gregorian din Iaşi sau ***Manualul pentru anatomie*** şi ***Manualul de mică chirurgie*** ale dr. Vartiade (1844) şi, respectiv a dr. C. Anino (1857), apărute la Iaşi.

Deşi puţine, publicaţiile cu caracter ştiinţific dovedesc acelaşi scop - situarea în permanenţă a şcolii medico- chirurgicale româneşti la nivel european, ilustrativă în acest sens fiind **Foaia Societăţii de Medici şi Naturalişti din Principatul Moldovei**, editată la Iaşi din 1851, care, cu intermitenţele impuse de vicisitudinile vremii, continuă să apară şi astăzi sub titlul de Revista medico-chirurgicală (Iaşi), păstrându-şi structura şi profilul, cu accent pe noutatea din domeniul ştiinţelor medicale şi a artei chirurgicale. Medicii din Principatele Române, cu studii în străinătate, păstrau legături cu foştii lor maeştrii, cu colegii şi cu clinicile europene, fără să aibă, cel puţin în vremea aceea, restricţii de ordin politic sau ideologic, de genul celor care aveau să se impună mai târziu.

Generaţia chirurgilor români „de modă veche", formaţi în epoca preantiseptică, are marele merit de a fi organizat învăţământul chirurgical. Reprezentanţi ai acestei generaţii sunt Ludovic Russ la Iaşi şi Nicolae Turnescu la Bucureşti. Dr. **N. Turnescu** (1819-1890), doctor în medicină şi chirurgie la Paris, în 1853, reintors în ţară este numit medic secundar şi apoi medic primar la Spitalul Colţea. Îşi continuă cariera de profesor de chirurgie la Şcoala de la Mihai-Vodă şi apoi ca primul titular al serviciului de chirurgie de la Spitalul Colţea (1859), fiind numit decan al Facultăţii de Medicină din Bucureşti. N. Turnescu are şi meritul de a fi făcut primele comunicări ştiinţifice la societăţi străine, publicate apoi în reviste de largă circulaţie. De numele său sunt legate introducerea anesteziei generale cu cloroform, apariţia **Gazetei Medicale** şi înfiinţarea, în 1857, a **Societăţii Medico-ştiinţifice** din România (10).

O a doua generaţie este aceea a chirurgilor formaţi în perioada de glorie a antisepsiei şi anesteziei, care îşi însuşesc aceste metode şi desfăşoară o bogată activitate operatorie, contribuind astfel la lărgirea bazei practicii chirurgicale. Printr-o deplină integrare în contextul evoluţiei ştiinţelor medicale şi artei chirurgicale în Europa se şi explică impactul favorabil şi spectaculos pe care l-a avut asupra şcolii de chirurgie româneşti descoperirea microbilor (care constituiau adevărata cauză a bolilor şi complicaţiilor postoperatorii) de către Louis Pasteur, care a reformat din temelii medicina şi, mai ales, chirurgia. Principiul asepsiei chirurgicale a fost adoptat între principiile fundamentale şi ca metodă şi de către medicina românească. Savantul român Victor Babeş, împreună cu A. V. Cornil tipăresc la Paris, în 1885, prima carte de microbiologie din lume, iar Victor Babeş perfecţionează procedeul de vaccinare antirabică. Asociindu-se acestei inestimabile descoperiri, de contracarare a nedoriţilor „participanţi" în intervenţiile chirurgicale, şcoala de chirurgie românească a fost de la început adepta descoperirii anesteziei generale, cu începuturile ei experimentale, aplicate între 1842-1846, soldată cu atenuarea, chiar cu dispariţia „ororii" pe care pacienţii o nutreau în faţa intervenţiei chirurgicale. Absolvită de temerea pe care, prin esenţă, o provoca, prin duritate şi prin riscul infecţiilor postoperatorii, chirurgia este, în fine, adoptată, atât de medici, cât şi de pacienţi, ca o adevărată artă de salvare a vieţii, dobândeşte rapid şi progresiv credibilitate, se impune ca disciplină medicală de necontestat şi îşi impune rolul ei salvator. Prima anestezie generală cu eter este efectuată în ţara noastră în martie 1847, la Spitalul Colţea, de către Rissdorfer, la numai un an după celebrele demonstraţii făcute de Norton în SUA. În acelaşi an, operează cu anestezie generală chirurgul Kraft din Braşov şi profesorul Bogdan Pattantyus la Cluj şi la Iaşi.

Cuceririle dobândite în domeniul asepsiei şi anesteziei cu eter au fost preluate în spitalele româneşti şi au constituit un reper în orientarea pregătirii teoretice şi practice a elevilor şcolilor de chirurgie sau de mică chirurgie, care fiinţau în Principatele Române.

Reprezentantul de marcă al celei de-a doua generaţii a chirurgiei, din perioada antisepsiei şi anesteziei cu eter, este **Constantin Dimitrescu Severeanu** (1840-1930), discipol al şcolii lui Carol Davila, primul profesor de chirurgie format în România. Acesta a introdus metoda antiseptică în chirurgia românească, a utilizat primul razele Roentgen în chirurgie (1897), a făcut prima anestezie rahidiană (1900), la un an de la descoperirea acesteia şi a efectuat primele laparotomii. A desfăşurat o intensă activitate teoretică şi practică la Facultatea de Medicină, Spitalul Colentina şi Colţea din Bucureşti, numele său fiind asociat de procedee chirurgicale noi, cum ar fi sutura intradermică, sutura în straturi anatomice a peretelui abdominal, tehnica operaţiei despicăturii labio-velo-palatine şi dezobstrucţia arterială, a cărei paternitate îi este astăzi recunoscută.

Alături de Severeanu, merită să fie menţionat Gr. Romniceanu, primul titular al serviciului de ortopedie şi chirurgie infantilă, în 1874, A. Demosthen, medic militar care a reorganizat chirurgia militară, I.P. Vercescu (la Craiova), care a imaginat o operaţie pentru hemoroizi tip Whitehead, cu mult înaintea autorului englez şi Iosif Brandt (la Cluj), care a practicat prima nefrectomie, în 1872 (a treia publicată în literatura mondială). Activitatea discipolilor lui Severeanu

(P. Herescu, D. Gerota, A. Leonte, I. Jianu, C. Gruescu, C. Istrate, G. Nanu, Racoviţeanu-Piteşti, V. Gomoiu) îi confirmă pe deplin întemeierea ştiinţifică a viziunii sale, consolidând-o prin noi descoperiri teoretice şi practice, revelatoare pentru contribuţia în domeniu a şcolii de chirurgie româneşti.

Urmează generaţia lui Gh. Assaky şi Toma Ionescu, sub care chirurgia românească înfloreşte şi se ridică la nivelul celei mai avansate chirurgii din marile centre ştiinţifice medicale.

Gh. Assaky (1855-1899) a studiat în Franţa, devenind profesor agregat la Lille, de unde a fost chemat în ţară, în 1887, ca profesor de chirurgie la Facultatea de Medicină din Bucureşti şi director al Institutului de Chirurgie de la Spitalul Colţea. Se impune prin descrierea tuberculului lui Assaky (din articulaţia scapulohumerală) şi prin procedeul de sutură a nervilor la distanţă. A folosit pentru prima dată în ţara noastră iodul pentru dezinfecţia tegumentului, mănuşile de cauciuc şi masca chirurgicală. Este considerat unul dintre precursorii chirurgiei nervilor periferici şi fondatorul şcolii de chirurgie experimentală românească. Sacrificiul său, făcut prin renunţarea la studiile pe care le urma la Paris şi înrolarea lui ca voluntar în Războiul pentru Independenţa României a fost recunoscut şi venerat, continuat cu acelaşi devotament de succesorii săi.

Între aceştia se numără la loc de frunte profesorul **Thoma Ionescu** (1860-1926), care va desfăşura vreme de trei decenii, cu o străduinţă admirabilă, o bogată şi complexă activitate de clinician, experimentator şi pedagog, ajungând după incomensurabile eforturi la formarea unei şcoli chirurgicale româneşti capabile să rivalizeze cu oricare alta din Europa şi din lume. Ca fondator şi ctitor al acesteia, Thoma Ionescu este cel care impune şi în România, prin lucrări originale, anatomia descriptivă şi topografică, recunoaşterea importanţei chirurgiei experimentale atât pentru perfecţionarea tehnicii chirurgicale, cât şi pentru activitatea de cercetare ştiinţifică. În acelaşi timp, el este cel care deschide în ţara noastră orizontul chirurgiei fiziologice, înălţând chirurgia deasupra pragului ei de practică utilitară, lipsită de perspectivă şi de viziune ştiinţifică. Înfiinţând în 1895, pe lângă clinica chirurgicală de la Spitalul Colţea, pe care o conducea, Institutul de Anatomie Topografică şi Chirurgie Experimentală, cu secţii separate de anatomie topografică, chirurgie experimentală, fiziologie experimentală, histologie şi anatomie comparată, Thoma Ionescu a pus, de fapt, în practică un concept ştiinţific chirurgical care nu mai fusese aplicat până la vremea aceea în lume. Această realizare avea să rămână mai bine de jumătate de secol fără termen de comparaţie în Europa. Tot lui Thoma Ionescu îi revine meritul de a fi creat adevărata şcoală de chirurgie din ţara noastră, prin care se face un salt calitativ de necontestat de la chirurgia reprezentată de N. Turnescu şi Ludovic Russ la chirurgia modernă, bazată pe asepsie riguroasă, impusă de descoperirile epocale ale lui Pasteur. Au fost imaginate noi metode operatorii, perfecţionate tehnicile existente, precizate anumite aspecte ale anatomiei topografice, inventate diverse instrumente, cultivată pasiunea pentru ştiinţă a numeroşilor discipoli ai şcolii, care prin activitatea lor ulterioară au consolidat bunul renume al şcolii româneşti de chirurgie, devenind ei înşişi şefi de şcoală, asigurând pe întreg teritoriul României chirurgi de înaltă calificare şi competenţă deosebită. Vocaţia în domeniu şi personalitatea de excepţie a lui Thoma Ionescu se vor dovedi de timpuriu, încă din timpul studiilor de medicină şi drept pe care le face la Paris, al stagiilor de chirurgie pe care le efectuează în serviciile lui Peyrot, Berger, Le Dentu şi Verneuil, consideraţi cei mai competenţi chirurgi francezi ai epocii. Ca o

recunoaştere a meritelor sale se înscriu şi distincţiile franceze cu care a fost onorat - Medalia de Argint şi titlul de Laureat al spitalelor din Paris, acordate încă din studenţie şi titlul de Laureat al Academiei de Medicină din Paris, însoţit de marele premiu Laborit acordat pentru contribuţia adusă la progresul chirurgiei prin studiul său „Herniile interne retroperitoneale". Vastitatea şi exactitatea cunoştinţelor sale sunt dovedite şi în studiul consacrat morfologiei tractusului gastrointestinal, subiect tratat prin prisma embriologiei, anatomiei comparate şi topografiei chirurgicale, studiu elaborat la cererea lui Poirier şi Charpy, inclus în vastul Tratat de anatomie umană, la care a participat ca şi coautor. În momentul chemării sale în ţară, în februarie 1895, când se stabileşte definitiv la Bucureşti renunţând la cetăţenia franceză, se bucura de o frumoasă reputaţie atât ca anatomist, cât şi ca chirurg. Personalitatea ştiinţifică şi organizatorică a lui Thoma Ionescu a atras în scurtă vreme în jurul său câţiva asistenţi care aveau să se constituie în prima generaţie de discipoli ai acestuia (Ernest Juvara, I. Bălăcescu, C. Daniel), cărora li se va alătura ulterior o adevărată pleiadă de elemente tinere şi valoroase (Amza Jianu, Iancu Iacobovici, Traian Nasta, Victor Gomoiu, Nicolae Hortolomei etc.), cei mai mulţi dintre aceştia devenind, la rândul lor, şefi de şcoală în diverse domenii ale chirurgiei (ginecologie, urologie, chirurgie stomatologică, ORL). Astfel, Thoma Ionescu a format **prima şi cea mai mare şcoală de chirurgie românească.**

Prin elevii săi şi prin elevii elevilor săi, el a contribuit mai mult decât cei care l-au precedat la desfăşurarea chirurgiei în suprafaţă, fiecare centru de chirurgie din ţară ajungând până la urmă să aibă chirurgi bine pregătiţi ; prin efortul său personal ca operator a contribuit la progresul chirurgiei în profunzime, aducând contribuţii valoroase în domeniul anesteziei, a perfecţionat instrumentarul chirurgical şi a reuşit să impună o nouă tehnică operatorie bazată pe anatomie, gesturi precise şi hemostază riguroasă (17). S-a preocupat de chirurgia simpaticului cervical, presacrat, de limfadenectomia lărgită în cancer, a introdus rezecţia gastrică pentru ulcer cu 20 de ani înainte de a se generaliza în practică, a perfecţionat rezecţia de rect şi a fost unul din primii chirurgi din lume care a pus bazele chirurgiei funcţionale.

Prof. dr. Eugen Târcoveanu
Ion Chiriac, scriitor

BIBLIOGRAFIE

1. Angelescu N., *Societatea Română de Chirurgie - un secol de activitate*, Al XIX-lea Congres Naţional de Chirurgie, Bucureşti, mai 1998, 9-12.
2. Angelescu N., In memoriam - Prof. Dr. Emilian Bancu, *Chirurgia*, 1996, 3, 95.
3. Angelescu N., Revista „Chirurgia" la 100 de ani, *Chirurgia*, 1997, 1, 7-9.
4. Bancu E., Istoricul chirurgiei româneşti în *„Tratat de Patologie Chirurgicală"*, Ed. Medicală, 1989, pp. 33-37.
5. Brătucu E., In memoriam - Prof. Dr. Dumitru Burlui, *Chirurgia*, 1992, 2, 66-68.
6. Diaconescu M. R., *Prof. Dr. Vl. Buţureanu - Omagiu*, Ed. Răzeşu, Piatra Neamţ, 1995.
7. Făgărăşanu I., *Ernest Juvara omul şi opera*, Ed. Academiei RSR, 1986.
8. Făgărăşanu I., *Istoricul chirurgiei româneşti*, Ed. Academiei RSR, 1988.
9. Juvara I., *Aşa a fost. Amintirile unui chirurg*, Ed. Du Style, 1996.

10. Miloşescu P., 100 de ani de la moartea lui N. Turnescu, *Chirurgia*, 1991, 1, 69-71.
11. Popovici A., In memoriam - Prof. Dr. M. Stăncescu, *Chirurgia*, 1996, 6, 281-282.
12. Prişcu A.L., Conceptul de şcoală chirugicală, Al XIX-lea Congres Naţional de Chirurgie, Bucureşti, mai 1998, 17-21.
13. Răzescu V., Hulubescu M., *Prof. Ion Juvara, dascăl şi promotor al chirurgiei româneşti*, Ed. Răzeşu, Piatra Neamţ, 1993.
14. Romanescu C., *Un secol de învăţământ medical superior la Iaşi*, Facultatea de Medicină (1879-1948). Ed. IMF Iaşi, 1979.
15. Setlacec D., Medicina românească - Medicină europeană (1856-1916), vol. I, Ed. Medicală, Bucureşti, 1995.
16. Setlacec D., *Medicina românească - Medicină europeană (1856-1916)*, vol. II, Ed. Humanitas, Bucureşti, 1998.
17. Setlacec D., Profesorul Thoma Ionescu, Al XIX-lea Congres Naţional de Chirurgie, Bucureşti, mai 1998, 13-16.

NOUTATE

ANGIOTENSINA (1-7) - MECANISM DE CONTRAREGLARE AL SISTEMULUI RENINĂ - ANGIOTENSINĂ

Este sistemul renină - angiotensină un mecanism vasopresor permanent, fără căi interne de autoreglare? Răspunsul negativ se bazează pe existenţa unui fragment peptidic din familia angiotensinelor: angiotensina (1-7). Produs pe ale enzimatică fie din angiotensina I fie din angiotensina II, acest fragment are, *in vivo* şi *in vitro*, efecte vasodilatatoare marcate şi este lipsit de oricare din proprietăţile trofice ale angiotensinei II. Inhibarea enzimei de conversie determină o creştere a nivelului plasmatic al angiotensinei (1-7) vasodilatatoare, atât prin sinteza acesteia din angiotensina I în exces, cât şi prin reducerea degradării sale (ACE are afinitate mai mare pentru angiotensina (1-7) decât pentru angiotensina I). Blocarea receptorilor AT1 creşte cantitatea de angiotensină II disponibilă celeilalte căi de sinteză a angiotensinei (1-7). Acest peptid îşi exercită efectele depresoare prin intermediul unui receptor specific, care activează sinteza endotelială de oxid nitric şi prostaglandine vasodilatatoare. Angiotensina (1-7) este, de asemenea, un puternic inhibitor al enzimei de conversie. Se pare astfel că angiotensina (1-7) reprezintă bucla esenţială de feedback negativ a SRA. Ea realizează controlul intrinsec al acestui sistem cu tendinţă presoare continuă şi reprezintă şi o verigă fundamentală în efectele terapeutice ale drogurilor antihipertensive care interacţionează cu SRA. (Ferrario C.M., Iyer S.N., Angiotensin (1-7): a bioactive fragment of the renin--angiotensin system, , Regulatory Peptides, 1998, 78, 13-18; Ferrario C.M. et al., Counter-regulatory actions of angiotensin (1-7), *Hypertension*, 1997, 30, 535-541)

Radu Iliescu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2000 - vol. 104, nr. 1

EDITORIALE

TUBERCULOZA: O BOALĂ NOUĂ PENTRU UN NOU MILENIU

Adriana Sorete-Arbore*, T. Mihăescu**
* Spitalul Clinic de Pneumoftiziologie
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
** Disciplina de Pneumoftiziologie

Finalul unei perioade de timp îndeamnă, mai întotdeauna, la analiza evenimentelor lăsate în urmă, dar duce cu gândul şi la perspective. Cu atât mai mult sfârşitul unui secol impune meditaţia asupra fenomenelor sau acţiunilor deja petrecute, dar obligă şi la creionarea tendinţelor viitorului.

Din punct de vedere al pneumologului, unul din subiectele care dau mult de gândit este tuberculoza; secolul al XIX- lea a adus omenirii momentul benefic în care descoperirea bacilului Koch a clarificat etiologia bolii şi a permis stabilirea contagiozităţii afecţiunii, iar secolul XX a furnizat o nouă întâmplare favorabilă prin descoperirea „armelor" antituberculoase - medicamentele. Acestea au permis, în ţările dezvoltate, scăderea spectaculoasă a frecvenţei bolii pentru o lungă perioadă de timp, creând impresia că boala va fi învinsă. Spre sfârşitul acestui veac însă, optimismul specialiştilor a fost înlocuit de îndoială şi uneori, de frică. Motivul acestei atitudini reprezintă de fapt „miezul" meditaţiei asupra perspectivelor evoluţiei tuberculozei pe glob.

În secolul XXI şi în mileniul următor omenirea se va confrunta cu o „nouă tuberculoză".Una dintre principalele caracteristici ale „noii" boli este oferită de asocierea sa cu infecţia HIV; proporţia cazurilor de tuberculoză apărute la HIV infectaţi a fost estimată pe glob pentru anul 2000 la 14%, iar în ţările Africii Subsahariene la 29%. S-a estimat că 2/3 din persoanele asiatice infectate cu micobacterii tuberculoase (Mt) vor fi destul de repede infectate HIV. Între cele două boli există o interrelaţie malefică; imunodepresia creată de HIV creşte dramatic riscul apariţiei tuberculozei, care de multe ori îmbracă aspecte clinice şi radiologice atipice, fiind frecvent generalizate sau cu localizări extrapulmonare. Şi impactul tuberculozei asupra infecţiei HIV s-a dovedit la fel de profund; asocierea celor două scurtează în mod semnificativ şansele de supravieţuire. Decesul nu este datorat tuberculozei, care de altfel, evoluează favorabil sub tratament, ci agravării imunodeficienţei.

O altă caracteristică agravantă a „noii" tuberculoze este apariţia şi extinderea multidrog-rezistenţei germenilor datorată aproape integral omului, prin aplicarea incorectă a terapiei specifice. Perseverând în aplicarea unor tratamente anarhice oamenii vor transforma o boală curabilă într-una de netratat. Amploarea multidrog- rezistenţei pe glob nu este pe deplin cuantificată; s-au constatat însă rate înalte ale polichimiorezistenţei primare sau secundare a micobacteriilor tuberculoase în Asia, zonă în care programele de control ale tuberculozei au eşuat.

Chimiorezistenţa primară, apărută la cazuri ce nu au fost tratate anterior cu medicamente antituberculoase, înregistrează o prevalenţă ce variază de la 2% în Republica Cehă, la 41% în Republica Dominicană, cu o valoare medie de 10,4%. Chimiorezistenţa primară pentru izoniazidă, rifampicină, pirazinamidă şi etambutol a fost înregistrată cu o valoare medie de 0,2%, variind de la 0% în Kenya la 14,4% în Lituania.

Chimiorezistenţa secundară este, de fapt, reflectarea „mal"-tratării bolnavului cu tuberculoză. Prevalenţa sa este mult mai mare, mergând de la 5,3% în Noua Zeelandă la 100% în Rusia (în unele zone).

Chimiorezistenţa secundară pentru toate cele patru medicamente are o prevalenţă medie de 4,4% (variind între 0% şi 17%).

Prevalenţa multidrog-rezistenţei în Kenya este 0% iar în Lituania este 54%.

Desigur aceste date subestimează situaţia reală a multidrog-rezistenţei.

S-a făcut o corelaţie între nivelul înalt al multidrog-rezistenţei şi calitatea slabă a programelor de control al tuberculozei. Cu cât numărul de retratamente este mai mare, cu atât nivelele polichimiorezistenţei sunt mai înalte.

În viitorul nu prea îndepărtat chimiorezistenţa va deveni ubicvitară ; nivelul său este un indicator util al performanţei programelor naţionale antituberculoase.

Numai printr-o reţea bine structurată de laboratoare care să supravegheze continuu multidrog-rezistenţa, printr-o analiză continuă a unor parametri demografici, printr-un management corespunzător din care să nu fie uitată strategia OMS asupra DOTS, printr-o cercetare asiduă asupra contagiozităţii şi virulenţei clinice a tulpinilor de Mt chimiorezistente, se va putea rezista atacului acestora.

Infecţia HIV asociată tuberculozei şi multidrog-rezistenţei Mt existau probabil mai de demult, dar explozia unor epidemii în SUA şi apoi în Europa au atras atenţia corpului medical şi l-au pus în faţa unei provocări intelectuale fascinante.

Identificarea infecţiei HIV şi multidrog rezistenţei drept elemente deosebit de agresive s-a realizat şi printr-o analiză epidemiologică riguroasă. Practicianul aflat în faţa unei „noi tuberculoze" (fie datorate infecţiei HIV, fie polichimiorezistenţei) este obligat să-şi creeze o gândire medicală clară, să stabilească diagnosticul prin dovezi obiective şi i se impune o terapeutică raţională în care efectele secundare, iatrogene să fie evitate. Frica de a nu avea noi cazuri de tuberculoză şi HIV ori de tuberculoză polichimiorezistentă îl vor face să urmeze principiile de prevenire a infecţiilor. Implicaţiile etico medicale şi morale ale răspândirii „noii tuberculoze" sunt semnificative. Stăpânirea răspândirii „noii tuberculoze" va constitui un nou pas spre cunoaştere.

Elemente ce completează tabloul grav al tuberculozei secolului XXI sunt şi aplicarea neadecvată a chimioterapiei antituberculoase şi modificările demografice (prin creşterea populaţiei globului şi prin schimbarea structurii vârstelor), migraţia, sărăcia.

Viitorul oferă totuşi şi unele speranţe.

A început şi se va extinde cunoaşterea mecanismului genomic al instalării polichimiorezistenţei ; cunoscând genele se vor găsi cu siguranţă şi remedii împotriva noilor tulpini micobacteriene apărute.

Se vor extinde cercetările în domeniul medicamentelor antituberculoase, a căror acţiune se va plasa, poate, în alte zone ale micobacteriei tuberculoase decât în cele cunoscute astăzi.

Se vor perfecţiona tehnicile de diagnostic prin instituirea diagnosticului serologic sau imunologic al tuberculozei, se vor detecta automat germenii prin PCR, se va încerca, de asemenea, predicţia asupra răspunsului la terapia antituberculoasă.

Nu în ultimul rând se vor elabora, prin inginerie genetică, vaccinuri mai eficiente.

Alături de toate aceste speranţe oferite de cercetare, medicii au şansa de a putea vindeca boala, de a preveni transmiterea ei şi de a analiza scăderea frecvenţei tulpinelor micobacteriei multidrog rezistente prin aplicarea corectă a strategiei DOTS.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2000 - vol. 104, nr. 1

TENDINŢE ALE EVOLUŢIEI ORTOPEDIEI LA NOI ÎN ŢARĂ

O. Alexa
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica Ortopedie-Traumatologie

România doreşte să se alinieze la standardele europene din toate punctele de vedere. Acest deziderat este dificil de îndeplinit în domeniul medical datorită costurilor majore pe care le implică. Ortopedia este una dintre specialităţile dependente de ultimele achiziţii tehnice în domeniu şi, în consecinţă, costurile pe bolnav sunt foarte ridicate. Cu toate acestea majoritatea tehnicilor de vârf din Europa occidentală sunt relativ rapid adoptate în România iar rezultatele obţinute pot fi comparate cu cele ale specialiştilor din ţări unde investiţiile în medicină sunt mult mai mari.

Anual Uniunea Europeană a Medicilor Specialişti (UEMS) publică un buletin statistic ce cuprinde informaţii din domeniul diferitelor specialităţi. Datele prezentate în continuare sunt extrase din Buletinul UEMS-Secţiunea Ortopedie, 1999.

NUMĂRUL SPECIALIŞTILOR ORTOPEZI

Conform sursei citate, în România sunt înregistraţi 418 specialişti la o populaţie de 23 milioane locuitori. Rezultă că în România există 1 ortoped la 55024 locuitori în timp ce cifrele medii înregistrate în Europa sunt de 1 ortoped la 15-18.000 locuitori. Altfel spus, la 100.000 locuitori în România există 1,8 ortopezi, în Suedia 6,8, în Germania 8,3. Aceste cifre arată că numărul specialiştilor în ortopedie este total insuficient şi, în viitorul apropiat, se impune o creştere substanţială a acestui număr.

VÂRSTA SPECIALIŞTILOR ORTOPEZI

Ortopedia din România beneficiază de ortopezi relativ tineri. Cei mai mulţi specialişti (143/418) au vârsta sub 40 de ani iar peste 60 de ani există doar 43/418 ortopezi. În ţările în care această disciplină are o tradiţie veche (Franţa, Elveţia), media de vârstă a specialiştilor ortopezi este mai ridicată.

Acest raport între grupele de vârstă ne face să sperăm că în viitor această ramură medicală va cunoaşte o dezvoltare tot mai mare.

NUMĂRUL ARTROPLASTIILOR

Numărul de artroplastii efectuate într-o ţară este un indicator al dezvoltării ortopediei din ţara respectivă. În România se practică anual un număr de 3600 de artroplastii de şold şi genunchi, ceea ce reprezintă 15,6 artroplastii la 100.000 locuitori. Comparativ cu aceste date, la 100.000 de locuitori numărul de artroplastii este de 280 în Germania, 160 în Suedia, 110 în Olanda, 60 în Grecia, 80 în Italia.

Numărul artroplastiilor din România este mic în comparaţie cu cel din alte ţări europene, dar acest indicator este legat de performanţele economice ale ţărilor respective şi de politica financiară a ministerelor de resort.

ÎNVĂŢĂMÂNTUL MEDICAL ORTOPEDIC

În România există 10 centre de formare ale specialiştilor în Ortopedie, această sarcină fiind preluată de centrele universitare. În alte ţări din Europa există o diversitate de astfel de centre (ex: 235 în Germania, 80 în Spania). Avantajul unui număr mic de centre este că formarea specialiştilor este mai omogenă şi în viitor comunicarea ştiinţifică dintre aceştia este mai facilă. Raportul cadru didactic/rezident este de 1 : 2, identic cu cel din majoritatea ţărilor europene, cu excepţia Norvegiei, unde raportul este de 2 : 1.

PRIVATIZAREA MEDICILOR ORTOPEZI

Raportul UEMS arată cifre diferite referitoare la tipul de asigurări de sănătate în funcţie de politica din domeniul sănătăţii al fiecărei ţări. Trebuie remarcat faptul că există ţări cu un sistem ortopedic majoritar privat (Belgia, Franţa, Germania) şi ţări în care sistemul de stat este majoritar (Grecia, Italia, Austria).

În România, în prezent, sistemul privat de asistenţă medicală în ortopedie este aproape inexistent datorită costurilor mari de dotare. Deşi teoretic posibilă, privatizarea în domeniul ortopediei va fi realizată într-un viitor mai îndepărtat.

Datele prezentate arată că ortopedia română necesită schimbări pentru a atinge nivelul ortopediei din celelalte ţări europene. Ar fi interesant de comparat situaţia noastră cu cea din fostele ţări socialiste, dar UEMS nu a primit date de la acestea.

Dacă avem în vedere situaţia economică deosebit de precară a României din acest moment, cifrele prezentate arată că şcoala română de ortopedie se menţine totuşi la un nivel acceptabil în pofida fondurilor alocate, adesea insuficiente. Important este faptul că există un mare număr de specialişti tineri, cu pregătire foarte bună, capabili de un important salt calitativ atunci când condiţiile economice o vor permite.

NOUTĂŢI

METODĂ NOUĂ DE FIXARE A FRACTURILOR EXTREMITĂŢII SUPERIOARE A TIBBIEI

Recomandarea Asociaţiei pentru Studiul Fixării Interne (ASIF - Elveţia) este ca in fracturile extremităţii superioare a tibiei fixarea să se facă cu ajutorul unei plăci solidarizată la diafiză prin intermediul şuruburilor. Un grup de cercetători de la UCLA Medical Center consideră că acest tip de fixare necesită o disecţie extinsă a părţilor moi şi acesta este motivul multiplelor complicaţii. Alternativa propusă constă în utilizarea unei tehnici minim invazive cu ajutorul unor şuruburi percutane combinate cu fixatorul extern. Prin această tehnică autorii au redus semnificativ rata complicaţiilor, iar rezultatele funcţionale au fost similare cu cele obţinute prin tehnica clasică. *(Clin. Orthop. 1998, 356, 230-35)*

Ovidiu Alexa

TEHNICĂ COMPUTERIZATĂ DE PLASARE PERCUTANATĂ A ŞURUBURILOR ILIOSACRALE ÎN FRACTURILE DE BAZIN

Fixarea fracturilor instabile de bazin se face clasic prin abordul chirurgical al articulaţiei sacroiliace. Tehnica este dificilă şi necesită o echipă chirurgicală cu o mare experienţă. Pentru a evita inconvenientele unui astfel de abord chirurgical, un grup de cercetători din Grenoble, Franţa, propune utilizarea unor şuruburi percutanate a căror optimă traiectorie este determinată cu ajutorul calculatorului Imaginea bazinului este reconstruită digital pe baza tomografiilor cumputerizate. Traiectul şuruburilor este analizat cu ajutorul unor sonde ultrasonografice şi computerul este capabil să optimizeze traiectoria şuruburilor. Tehnica este în stadiu experimental, dar rezultatele obţinute arată că în viitor utilizarea clinică va fi posibilă. *(Clin. Orthop. 1998, 354,103-9)*

Ovidiu Alexa

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2000 - vol. 104, nr. 1

ACTUALITĂŢI

TRANSLOCAREA BACTERIILOR INDIGENE INTESTINULUI, CAUZĂ DE BACTERIEMII ŞI INFECŢII SISTEMICE

- restituire -

Eugenia Duca
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa” Iaşi,
Facultatea de Medicină

TRANSLOCATION OF THE INTESTINAL INDIGENOUS BACTERIA, CAUSE OF BACTEREMIAS AND SYSTEMIC INFECTIONS (Abstract): The ability of the intestinal indigenous bacteria to migrate towards the mesenteric lymph nodes, without establishing here a persistant presence, is called translocation (TL). It appears as a natural event, in normal host, bacteria passing through the intact intestinal epithelium. Favorizing factors can amplify the phenomenon, translocation resulting in bacteremias and severe sepsis, as well. The most important favorizing factor, well demonstrated experimentally, is the presence in the intestin of a unique bacterial strain at high levels ($> 10^8$ CFU/ml of intestinal content); the situation could appear in oral antibiotherapy or in physical disruption of the gut mucosal barrier, as for example in endotoxinemias. Impaired host immunity as in cancer represents a risk of evolution from bacteremia to severe infection. Repeated, routine blood cultures and quantitative cultures of the intestinal content a must. The phenomenon called translocation by Wolochow in 1966, was previously noticed by P. Condrea before 1939, in antitetanos hyperimmunized horses.

Key words: TRANSLOCATION, IMMUNITY, BACTERIA

Este general acceptată diferenţierea, din punct de vedere microbiologic, între mediul extern ca şi cavităţile natural deschise ale organismului, constant şi intens populate de foarte variate microorganisme, şi mediul intern al acestuia, normal steril, tegumentele şi mucoasele reprezentând prima barieră antiinfecţioasă. Dar, în natură, ca şi în societate, nu există graniţe perfecte.

În 1965, Volkheimer şi colab., experimentând pe şoarece, şobolan, oaie, maimuţă Rhesus şi la voluntari, constatau trecerea de microorganisme cât şi de particule inerte prin mucoasa intestinală intactă. Ei au numit fenomenul: absorbţie (**persorption**) (6, 17).

În 1966, Wolochow şi colab., experimentau cu levuri, pe şobolan, şi numeau fenomenul **translocare** (6), adoptând, probabil, termenul folosit în genetică pentru deplasarea cromozomilor. Iar în 1969, Krause ingera 80 g de *Candida albicans*, regăsită după 3-4 ore în sânge şi urină (17).

Experienţe începute în 1979 de Berg şi Garlington (1) pe animale gnotobiotice au confirmat trecerea de bacterii natural prezente în intestin prin perete intestinal intact (1-6, 8).Termenul translocare se impune.

Se extind şi observaţiile clinice privind bacteriemii şi infecţii sistemice grave prin specii natural prezente în intestin, fără o cauză clară: ulceraţie, perforaţie, instrumentaţie intestinală...

Numărul cercetărilor experimentale a crescut în ultimele două decenii, axate pe trei direcţii principale: (i) înţelegerea mecanismului intim al translocării, (ii) deducerea condiţiilor şi factorilor care favorizează translocarea, ducând la apariţia infecţiei şi (iii) factori de inhibare - de modulare - a fenomenului (1-18).

Concluzia generală care se degajă din aceste cercetări este că translocarea apare ca fenomen natural, şi în organism normal, constând din migrarea unor microorganisme specifice intestinului, prin mucoasa intactă, spre ganglioni limfatici mezenterici, fără a stabili o prezenţă persistentă în aceştia ; mediul intern al organismului rămânând cel mai adesea steril. Factori favorizanţi însă, pot amplifica fenomenul, cu depăşirea ganglionilor mezenterici şi migrarea bacteriilor spre alte sedii extraintestinale : ficat, splină, şi apariţia de bacteriemii, sepsii.

A. MECANISMUL TRANSLOCĂRII :

În ceea ce priveşte **mecanismul**, cercetătorii sunt de acord că traversarea mucoasei are loc pe cale intracelulară.

Unii consideră că bacterii care aderă la stratul mucos al peretelui intestinal sunt preluate de însăşi celulele epiteliale, de enterocite, funcţionând ca şi fagocite. O barieră antibacteriană la acest nivel fiind celulele Paneth, fagocite producătoare şi de lizozim (17). Unele bacterii depăşesc membrana bazală ajungând în *lamina propria*, putând migra pe cale limfatică spre ganglionii mezenterici.

După alt concept, efectorii direcţi ai migrării sunt celulele sistemului imunitar local, începând cu leucocitele intercelulare din epiteliu şi/sau leucocite mobile. La nivelul barierei antimicrobiene din *lamina propria*, macrofage, incapabile uneori să omoare unele din aceste bacterii, le asigură în schimb trecerea spre ganglionii mezenterici. Transferul ar avea loc cu predilecţie la nivelul plăcilor Peyer ; fapt demonstrat prin studii morfologice de urmărire a migrării particulelor inerte fagocitate de celule M.

Macrofagele ganglionilor limfatici mezenterici sunt ultima barieră antibacteriană ; depăşirea acesteia intră în domeniul patologicului. Datorită acestui mecanism al translocării, mucoasa intestinală normală poate fi traversată de bacterii total lipsite de factorii intrinseci de patogenitate, problemă mult controversată anterior. Wells şi colab. numesc translocarea „un insucces al omorârii intracelulare a bacteriilor" (17).

Importanţa barierei reprezentată de ganglionii mezenterici, în prevenirea bacteriemiei, a fost demonstrată experimental, prin limfadenectomie mezenterică. Aceste experienţe au arătat totodată că, prin întreruperea căilor limfatice, şi astfel a migrării bacteriilor spre alte sedii extraintestinale, translocarea poate avea loc direct în cavitatea peritoneală (15).

Aceeaşi sursă, translocarea bacteriană intestinală, o au şi bacteriemii şi infecţii frecvent înregistrate în insuficienţele hepatice ; fapt demonstrat prin hepatectomie parţială la şobolan(16).

Dintre numeroasele specii bacteriene natural prezente în intestin, capabile de translocare, în fruntea listei se înscrie *E. coli* (2, 6, 13).

Acceptând aceste mecanisme, îşi găsesc explicaţia fenomene clinice ca : (i) prezenţa în sânge de bacterii indigene intestinului, cel mai adesea ca bacteriemii pasagere ; (ii) bacteriemii polimicrobiene ; (iii) prezenţa de astfel de bacterii în peritoneu, şi chiar (iv) meningita nou-născutului cu *E. coli*, toate fără altă poartă de intrare determinată.

În lumina acestor date, s-ar impune şi revizuirea etichetării infecţiilor ca nosocomiale şi o mare atenţie pentru diferenţierea hemoculturilor fals pozitive.

B. FACTORI ŞI MECANISME DE AMPLIFICARE A TRANSLOCĂRII

Sunt factori care favorizează atât traversarea mucoasei intestinale cât şi migrarea bacteriilor spre alte sedii extraintestinale, transformând bacteriemii pasagere în infecţii, adesea severe, şi, totodată, lărgesc lista speciilor care pot fi translocate. Ca de exemplu, septicemia cu *Lactobacillus casei* varianta *rhamnosus* (14) variantă rarisimă în natură (19). Au fost identificate trei cauze principale de amplificare a translocării (4) :

(1) Aşa cum era previzibil, a fost demonstrat că orice **alterare a integrităţii mucoasei intestinale** duce la permeabilizarea acesteia, mai ales prin afectarea strânselor joncţiuni intercelulare (9). Au fost experimentaţi :

- factori chimici (acid ricinoleic, oral...) care produce exfolierea masivă a epiteliului intestinal favorizând translocarea,
- factori fizici (traume, arsuri, iradieri) şi
- factori biologici : ischemie, malnutriţie (6), şoc hemoragic, sarcom experimental (4), vârsta (nou născut), endotoxemie (5, 7, 8, 18). (Menţionez că problema translocării bacteriene în endotoxemii a constituit subiect de discuţie în cadrul celei de a 4-a Conferinţe Internaţionale a Endotoxin-Society din 1996 de la Nagoya-Japonia).

Translocarea a fost cercetată şi în unele situaţii clinice ca boală Crohn (9) şi cancer colorectal (10). În ambele aceste cercetări, translocarea la bolnavi a avut loc în procente mai ridicate decât la martori. Prezenţa bacteriilor, în procentul cel mai ridicat, a fost evidenţiată în ganglionii mezenterici, foarte rar în seroasa peritoneală şi în ficat ; toate hemoculturile au rămas sterile. Rezultatele demonstrează marea eficienţă a barierei antibacteriemice reprezentată de ganglioni limfatici mezenterici.

(2) Al doilea factor de favorizare, considerat cel mai important, este **suprapopularea intestinului cu o anumită specie bacteriană** ; convingător demonstrată prin variate modele experimentale pe animale gnotobiotice monoasociate bacterian, la care translocarea este deosebit de înaltă, până la 100% (1).

De remarcat, pentru corespondentul ei în patologia umană, este suprapopularea intestinului cu tulpini rezistente la antibiotice selectate prin administrarea orală. Prin înmulţire excesivă, tulpinile rezistente ocupă golul ecologic realizat de antibiotice şi translocarea are loc frecvent (3).

Reies astfel dificultăţile antibioticoprofilaxiei selective la bolnavii cu mare risc de infecţie. Pe de altă parte, d.p.d.v. practic, reiese utilitatea hemoculturilor repetate, al examenului microscopic şi coproculturii cantitative în pronosticarea atât a bacteriemiei cât şi a antibioprofilaxiei.

Suprapopularea intestinului cu o anumită specie a fost obţinută experimental şi prin malnutriţie (6), şi prin formule alimentare artificiale cu administrare parenterală sau enterală.

(3) Al treilea mecanism major de favorizare a translocării este **deteriorarea apărării imune** demonstrat experimental prin timectomie, injectare de anticorpi monoclonali anti-celule T, iradieri şi alte imunosupresive (4, 11, 12). Se explică astfel multele infecţii cu bacterii intestinale la bolnavi cu cancere, imunosupresaţi, la nou-născuţi. Se explică încercările de imunomodulare care să influenţeze translocarea (11, 13).

Pe de altă parte, sunt explicabile cercetările privind colonizarea şi recolonizarea dirijată a intestinului pentru prevenirea translocării.

Asocierea a doi sau mai mulţi astfel de factori favorizanţi intensifică considerabil translocarea (6) : Exemplu, septicemia, deja menţionată, dată de *Lactobacillus casei* (var. *rhamnosus*) care a survenit la : (i) bolnavă cu leucemie acută limfoblastică ; (ii) bolnavă primind chimioterapie imunosupresivă, în aplazie a globulelor albe ; (iii) bolnavă primind antibiotice pe cale orală în cadrul decontaminării preventive ; trei factori majori de favorizare a translocării.

Care a fost contextul microbiologic în acest caz ?

S-au efectuat examene microscopice şi coproculturi de supraveghere, practicate de rutină la bolnavi cu înalt risc de infecţie. Aceste examene au arătat o inversare a tabloului microbiotei intestinale, de la gram-negativ la gram-pozitiv, cu predominenţa, în examenul microscopic direct a unui bacil, regăsit în coprocultură practic pură (10^8 bacterii/ml de conţinut intestinal). Testele de identificare au evidenţiat aceeaşi bacterie şi în hemoculturi repetate, cu acelaşi spectru de sensibilitate la antibiotice. Antibioterapia ţintită a negativat rapid hemoculturile. Bolnava a murit prin şoc septic datorat altei specii intestinale selectate între timp : *Enterobacter cloacae* multirezistent la antibiotice (14). Raportorii interpretează că sursa infecţiilor a fost translocarea bacteriilor selectate prin antibioterapie şi care au suprapopulat intestinul.

C. MECANISME DE INHIBARE A TRANSLOCĂRII

Toate tipurile de experimente, folosite pentru înţelegerea condiţiilor care favorizează translocarea, demonstrează totodată şi reversul :

Normalitatea, mucoasa intestinală normală anatomic şi histologic, sistem imunitar normal, flora cecală şi ileală echilibrată menţin translocarea în limite ce asigură sterilitatea mediului intern al organismului.

În ce priveşte ultima condiţie, istoria rolului florei intestinale în menţinerea stării de sănătate, în general, urcă până la Mecinicov (şi au curs râuri de cerneală...). Elaborată fiind noţiunea de **antagonism bacterian,** în 1885, de către Victor Babeş (prioritate recunoscută de marii specialişti Florey şi Chain, deţinătorii premiului Nobel din 1945) a fost realizat efectul de barieră al acestuia la nivelul nişei ecologice intestinale în menţinerea rezistenţei la infecţia de această origine, prin inhibarea proliferării în intestin a speciilor exogene. Experienţe pe animale gnotobiotice şi holoxenice demonstrează importanţa antagonismului bacterian în inhibarea translocării (2).

Un unic exemplu : la animal *germ-free* colonizat, oral, cu o tulpină bacteriană, are loc înmulţirea excesivă a acesteia, cu translocare masivă, 100% ; în timp ce, aceeaşi tulpină implantată la animal holoxenic, translocarea tulpinei respective este nulă, bacteria rămânând limitată la tractusul intestinal.

Cu rezultate total neconcludente în modularea-inhibarea translocării, au fost experimentate imunostimularea nespecifică, ca şi încercări de a influenţa unele activităţi metabolice locale.

Ca urmare, până în prezent, singurul factor de inhibare al translocării rămâne utilizarea, **controlată microbiologic**, a decontaminării preventive a intestinului la bolnavi cu mare risc de infecţie.

Cam astfel pot fi rezumate cercetările privind translocarea : Weels, Maddaus şi Simmons conclud : „cel mai probabil, translocarea apare la gazda normală" ; şi este evidenţiată prin prezenţa de bacterii vii în ganglioni limfatici mezenterici la un procent de animale sănătoase (17), rolul principal în translocare revenind macrofagului. Berg, în 1995, este mai categoric : „bacteriile indigene translocă continuu în număr mic din tractul gastro-intestinal chiar la gazde sănătoase imunocompetente" (4).

Inerent, conţinutul noţiunii translocare se lărgeşte. Termenul a fost folosit şi pentru alte categorii de microorganisme inclusiv recunoscut-patogeni, dar care depăşesc peretele intestinal, fără să-l afecteze histologic : bacterii facultativ intracelulare (*Listeria, Brucella,* specii *Salmonella*), rickettsii (*Coxiella burnetii*), virusuri (polio, hepatita A), micete (*Candida albicans*) şi protozoare (*Toxoplasma*) (13). Aceasta este însă o altă problemă.

* * *

RESTITUIREA UNEI PRIORITĂŢI

Serurile imune terapeutice, mai ales antitoxice, se prepară de obicei pe cal. Condiţia conservării lor este obţinerea în stare de sterilitate.

Practica îndelungată în prepararea acestora i-au permis profesorului Petru Condrea o observaţie interesantă despre care ne vorbea (ca profesor de Bacteriologie la Facultatea de Medicină din Iaşi, din 1946). Observaţia sa fiind anterioară acestei date deoarece, ca expert în obţinerea de seruri hiperimune, în 1939, prezenta la Conferinţa Union-Ser-ului de la Zagreb, raportul Institutului Cantacuzino Bucureşti (20).

Observaţia consta în aceea că, sângele recoltat de la animalul hiperimunizat era uneori contaminat cu bacterii intestinale şi că această contaminare apare mai frecvent când recolta are loc în primele ore post prandial. În acest caz, fiind necesare proceduri de decontaminare care complică procesul de producţie şi pot compromite calitatea serului imun. Experimentând, a stabilit procedura de obţinere a serului steril : recoltarea sângelui după 24 ore de la ultimul prânz al cailor. Calul, spunea profesorul, „trebuie ţinut înainte de sângerare timp de 24 ore *à jeun*.

Preocupat de problema majoră, hiperimunizarea, Profesorul Condrea, se pare, nu a publicat aceste observaţii ; dar, şi azi, la Institutul Cantacuzino Bucureşti, sângerarea cailor se face după 24 ore de la ultima hrănire (comunicare verbală, Dr. N. Laşcu).

Profesorul Condrea a observat fenomenul, numit din 1966 translocare, cu cel puţin un sfert de veac anterior. Mai mult, el a remarcat şi coordonatele majore ale acestuia :

(i) posibilitatea migrării bacteriilor endogene în circulaţie la animale sănătoase (condiţie pentru preparare de seruri imune) ;
(ii) fenomenul apare numai uneori ;
(iii) durata persistenţei bacteriilor în circulaţie este pasageră (maximum 24 ore) şi, în plus, a rezolvat conduita practică în cazul dat : obţinerea sângelui steril.

Rămân desigur întrebări : Ce factor de menţinere a translocării în condiţii de normalitate este modificat imediat post-prandial ? Fenomenul apare numai la cal ? ; numai la calul hiperimunizat ?

Nu am pus întrebările la timp, Domnului Profesor Condrea ; desigur la unele, am fi căpătat răspuns.

* * *

Acad. Prof. Dr. Ştefan Nicolau avea dreptate spunând că, cel ce a înregistrat un fapt nou, trebuie nu numai să-l publice, dar să-l şi „boteze", pentru a-i aparţine în posteritate.

BIBLIOGRAFIE

1. Berg R.D., Garlington A.W., Translocation of certain indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes and other organs in a gnotobiotic mouse model, *Infection and Immunity*, 1979, 23, 2, 403-411.
2. Berg R.D., Owens W.E., Inhibition of translocation of visible *Escherichia coli* from the gastrointestinal tract of mice by bacterial antagonism, *Infection and Immunity*, 1979, 25, 3, 820-827.
3. Berg R.D., Promotion of the translocation of enteric bacteria from the gastrointestinal tracts of mice by oral treatment with Penicillin, Clindomycin or Methronidazole, *Infection and Immunity*, 1981, Sept., 854-861.
4. Berg R.D., Bacterial translocation from the gastrointestinal tract, *Trends in Microbiology*, 1995, 3, 4, 149-154.
5. Deitch E.A., Berg R.D., Endotoxin but not malnutrition promotes bacterial translocation of the gut flora in burned mice, *The Journal of Trauma*, 1984, 24, 2, 161-165.
6. Deitch E.A., Winterton J., Ma Li, Berg R.D., The gut as a portal of entry for bacteremia. Role of protein malnutrition, *Ann. Surg.*, 1987, 681-692.
7. Deitch E.A., Berg R., Specian R., Endotoxin promotes the translocation of bacteria from the gut, *Arch. Surg.*, 1987, 22, 185.

8. Deitch E.A., Li Ma, Wen J.M.A., Grisham M.B., Granger D.N., Specimen R.D., Berg R.D., Inhibition of endotoxin-induced translocation in mice, *J. Clin. Invest.*, 1989, 84, 36-42.
9. Latfineur G., Lescut D., Vincet P. et al.., Translocation bactériemie dans la maladie de Crohn, *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 1992, 16, 777-781.
10. Lescut D. and all., Bacterial translocation in colorectal cancers, *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 1990, 14, 811-814.
11. Maddaus M.A., Weels C.L., Platt J.L. and all., Effect of T cell modulation on the translocation of bacteria from the gut and mesenteric lymph node, *Ann. Surg.*, 1988, 207, 4, 387-397.
12. Penn R.L., Maca R.A., Berg R.D., Increased translocation of bacteria from the gastrointestinal tracts of tumor-bearing mice, Infection and Immunity, 1985, 47, 3, 793-798.
13. Penn R.L., Neuyen V.Q., Specian R.D. and all., Interleukin-2 entrances the translocation *Escherichia coli* from the intestines to other organs, *J. Infect. Dis.*, 1991, 164, 1168-1172.
14. Tande D., Agha Y., Burrette L., et al., Septicémie à *Lactobacillus casei* var. *rhamnosus*: translocation chez une leucémique, *Méd. Mal. Infect.*, 1991, 22, 493-495.
15. Tokyay R. and all., Mesenteric lymphadenectomy prevents postburn systemic spread of translocated bacteria, *Arch. Surg.*, 1992, 127, 384-388.
16. Wang X.D., Soltesz V., Anderson R., Bengmark S., Bacterial translocation in acute liver failure induced by 90 per cent hepatectomy in the rat, *Br. J. Surg.*, 1993, 80, 66-71.
17. Wells S.C.L., Maddaus M.A., Simmons R.L., Proposed mechanisms for the translation of intestinal bacteria, *Rev. Infect. Dis.*, 1988, 10, 5, 959-979.
18. Wells C.L., Barton R.G., Wavatne C.S. and all., Intestinal bacterial flora, intestinal pathology, and lipopolysaccharide-induced translocation of intestinal bacteria, *Circulatory Shock*, 1992, 37, 117-123.
19. *** *Bergey's manual of determinative bacteriology*, Eighth Edition, 1975, The Williams Company, Baltimore.

* * *

20. Eugenia Duca, Profesorul Petru Condrea, o sută de ani de la naştere, *Rev. Med. Chir.*, 1988, 92, 1, 205-207.
21. Eugenia Duca, 110 ani de la apariţia primului tratat de Bacteriologie şi alte priorităţi ale lui Victor Babeş, Rev. *Med. Chir.*, 1996, 100, 1-2, 210-218.

NOUTATE

ECHO-ENDOSCOPIA ŞI DIAGNOSTICUL LEZIUNILOR POLIPOIDE DE MICI DIMENSIUNI ALE COLECISTULUI

Este cunoscut faptul că diagnosticul diferenţial al leziunilor polipoide colecistice sub 20 mm este de cele mai multe ori dificil. Pentru a evalua acurateţea diagnostică a acestei metode de explorare, 194 de bolnavi cu leziuni polipoide colecistice de mici dimensiuni au fost exploraţi atît echografic cît şi echo-endoscopic. 58 de pacienţi au fost supuşi intervenţiei chirurgicale, diagnosticul echoendoscopic fiind corect în 97% din cazuri în timp ce echografia abdominală a permis un diagnostic corect doar în 76%. În concluzie echoendoscopia este recomandată când echografia abdominală standard nu poate exclude o afecţiune neoplazică a colecistului. (Sugiyama M., Atomia Y., Yamato T., Endoscopic ultrasonography for differential diagnosis of polypoid gall bladder lesions: analysis in surgical and follow up series, *Gut*, 2000, 46, 250-254)

Vasile Drug

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2000 - vol. 104, nr. 1

PATOGENIA ENDOTELIOPATIEI DIABETICE

Veronica Colev, Veronica Mocanu, T. Mustaţă
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa", Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina de Fiziopatologie

PATHOGENESIS OF DIABETIC ENDOTHELIOPATHY (Abstract): Diabetes is an independent risk factor in the development of atheroslerosis, although the pathophysiological processes underlying this association are poorly understood. Leading hypothesis to explain how metabolic imbalances mediate vascular complications of diabetes favor: 1. Enhancement of "oxidative stress" by ROS (reactive oxygen species) or their oxydative products (lipid peroxides, oxidized LDL), causes disfunction of the endothelium and the activation of platelets and other blood cells, which consequently initiate a cascade of pathophysiological reactions leading to diabetic angiopathy; 2. Increased metabolism of glucose by sorbitol pathway; 3. Glucose-induced increase of de novo synthesis of diacylglycerol and associated activation of proteinkinase C as a result of elevated glucose levels and/or increased levels of glucose-derived metabolites; 4. Increased nonenzymatic glycation of cellular constituents. Evidence that the metabolic imbalances postulated by each of these hypotheses contribute to/ or may be the consequence of an increase in the ratio of $NADH/NAD^+$ suggests a unifying hypothesis that the increase in this ratio may play a role in the pathogenesis of vascular complications of diabetes. As long as the pathogenesis of diabetic complications may not be the consequence of a single imbalance, but rather of one or more cascades of metabolic imbalances, the correction of any of which can enable the affected vasculature to maintain normal function. Obviously, to elucidate the nature of the established relationship to between individual metabolic imbalances (comprising the cascade) is critical to both understanding the pathogenesis of diabetic vascular complications and to the development of rational therapeutic interventions to prevent their onset and progression. **Key words**: DIABETIC ANGIOPATHY, OXIDATIVE STRESS, ADVANCED GLYCOSYLATION ENDPRODUCTS, DIACYLGLYCEROL, SORBITOL.

INTRODUCERE

Endoteliul este o interfaţă între peretele vascular şi fluxul sanguin, care preia şi transmite mesaje bidirecţional mediind astfel diferite funcţii precum contracţia şi relaxarea musculară, permeabilitatea, fluxul sanguin capilar şi interacţiunile cu diverse componente umorale şi celulare circulante (6).

Funcţia celulei endoteliale este o expresie a multiplelor interacţiuni pe care această celulă le operează la un moment dat, putându-se vorbi astfel de un „pattern funcţional adaptat".

Lucrarea de faţă abordează patologia funcţiei endoteliale în diabet (endoteliopatia diabetică) încercând să ofere o perspectivă a tuturor mecanismelor implicate, atât cât au fost ele descifrate până în acest moment. Sugerăm o înţelegere integrativă a lor chiar dacă din motive didactice le vom considera separat.

INFLUENŢA GLUCOZEI ASUPRA ENDOTELIULUI

Se poate afirma astăzi fără un risc semnificativ că hiperglicemia este factorul care declanşează cascada patogenică în diabet, pornind de la reacţia endoteliului, deoarece celulele endoteliale sunt expuse direct fluxului sanguin şi astfel sunt primele celule care recunosc hiperglicemia şi declanşează cascada leziunilor biochimice.

S-a constat astfel că vasele sanguine ale animalelor diabetice - cum ar fi şobolanii la care diabetul a fost indus prin streptozotocină - prezintă o relaxare anormală dependentă de endoteliu - de exemplu, relaxarea mediată de trombină. În schimb, dacă nivelul glicemiei la aceste animale a fost menţinut relativ normal prin injectarea zilnică de insulină, relaxarea la trombină s-a dovedit normală. Acelaşi comportament a fost observat şi *in vitro* pe inele de aortă de iepure. Se ştie că acetilcolina produce relaxare vasculară, efect mediat prin eliberarea de monoxid de azot (NO) de către celula endotelială. Când aorta normală este incubată timp de 6 ore în soluţie de glucoză 11 mM (200 mg/dl) nu au loc modificări dependente de timp în relaxarea la acetilcolină. În schimb, când aorta normală este incubată 6 ore în soluţie de glucoză 44 mM (800 mg/dl), relaxarea la acetilcolină este anormală. Răspunsul după expunerea la concentraţii mari de glucoză seamănă cu cel observat pe aorta diabetică la care acetilcolina determină contracţie după relaxare de fiecare dată când este administrată. Acest efect al glucozei, aparent, nu se datorează hiperosmolarităţii asociate concentraţiilor înalte realizate, deoarece manoza, la aceleaşi concentraţii, nu simulează efectul glucozei. Au fost efectuate şi alte studii care sugerează aceeaşi idee: *hiperglicemia diabetică este primul agent etiologic care determină disfuncţia celulei endoteliale.*

Mecanismele moleculare ale leziunilor produse de hiperglicemie

Hiperglicemia se asociază cu o cascadă de alterări moleculare, pe căi enzimatice şi neenzimatice, rezultând o alterare a semnalizării intră şi extracelulare şi un stres oxidativ intens. Căile enzimatice includ: căile poliol, calea glicolitică, şuntul pentoz-fosfaţilor.

În ultimii ani, patru teorii au încercat să coreleze efectele alterării vasculare cu mecanismele lor de producere. Acestea sunt:

1. Mecanismul enzimatic
   a. calea aldoz-reductază-polilol
   b. calea diacilglicerol-proteinkinază C
2. Mecanismul neenzimatic
   - glicarea neenzimatică
3. Alterarea potenţialului redox

1. MECANISMUL ENZIMATIC

1.a. Calea aldoz-reductază-poliol

Glucoza poate fi transformată în majoritatea celulelor de către aldoz-reductază, care utilizează ca substrat hexozele şi le reduce la poliolii corespunzători, folosind NADPH drept cofactor. Sorbitolul difuzează greu prin membrana celulară putând produce leziuni osmotice atunci când se acumulează în cantitate mare, fenomen care se produce în cristalin determinând apariţia cataractei.

S-a presupus că glucoza şi sorbitolul intră în competiţie pentru captarea mioinozitolului din ţesut şi astfel acesta scade alterând semnalizarea celulară (4). Scăderea mioinozitolului reduce de fapt turnover-ul polifosfatidil inozitolului în inozitol trifosfat (IP3) şi diacilglicerolul (DAG). Consecinţa acestui fapt este scăderea calciului intracelular şi reducerea activităţii Na/K ATP-azei (5).

Studiile *in vitro* au arătat că adăugarea în mediul de incubaţie fie a inhibitorilor de aldoz-reductază, fie a mioinozitolului previne scăderea activităţii Na/K ATP-azei. În plus, relaxarea endotelio-dependentă nemediată de receptor la ionoforul de Ca A23187 este normală în aorta incubată cu 44 mM glucoză, sugerând un defect în sistemul de semnalizare (2).

1.b. Calea DAG-PKC

Studii recente ale lui King si colab. (1989) sugerează că celulele endoteliale în cultură şi alte celule vasculare expuse la concentraţii crescute de glucoză, au prezentat creşterea sintezei *de novo* a colesterolului şi o creştere ulterioară a proteinkinazei C (PKC).

Se presupune că nivelul crescut de DAG s-ar datora producerii acestuia prin metabolizarea glucozei în procesul de glicoliză. Modificările PKC şi DAG nu pot fi reproduse prin agresiune osmotică şi nici corectate cu inhibitori ai aldoz-reductazei, sugerând că aceste efecte ale hiperglicemiei nu se datorează modificărilor osmotice prin calea sorbitol. PKC participă la multe funcţii celulare, stimularea activităţii sale prin hiperglicemie putând conduce la tulburări.

S-a arătat că PKC reglează la diferite nivele funcţii vasculare (figura 1) incluzând permeabilitatea, contractilitatea, perfuzia tisulară, acţiunea unor hormoni, sinteza şi acţiunea unor factori de creştere - funcţii perturbate în diabet. Studii efectuate, atât pe celulele endoteliale în cultură cât şi pe modelul microvascular al ţesutului camerei de granulaţie a tegumentului de şobolan, au indicat că activarea PKC alterează funcţia de barieră a celulei endoteliale şi conduce la creşterea permeabilităţii la albumină şi alte macromolecule. Mecanismul răspunzător ar fi dezvoltarea „gaps-urilor" intercelulare în stratul de celule endoteliale unistratificate datorită reorganizării filamentelor de vinculină şi F-actină.

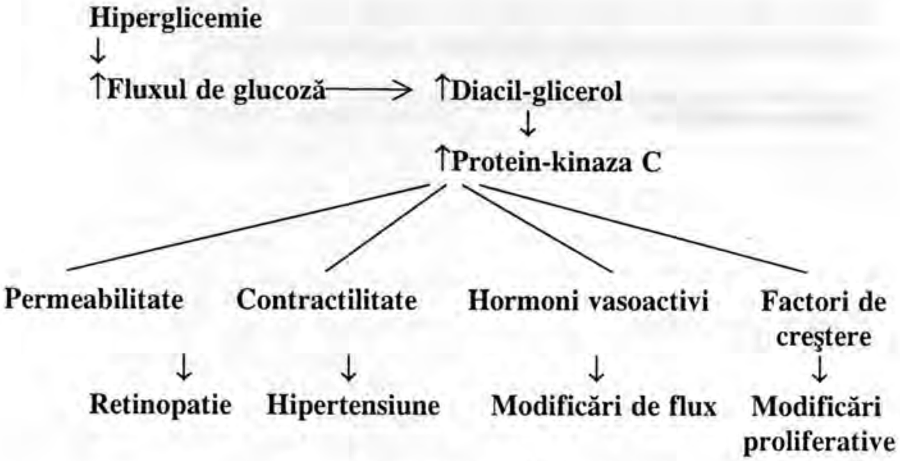


Fig. 1. Ipoteza DAG-PKC

2. MECANISMUL NEENZIMATIC

Glicarea neenzimatică

Glicarea neenzimatică şi rezultatele ei, produşii de glicozilare avansată, reprezintă probabil cel mai important mecanism patogenic în dezvoltarea complicaţiilor cronice ale diabetului prin declanşarea unei cascade de circuite patogenice secundare.

Glucoza, fructoza şi triozfosfatul pot reacţiona enzimatic cu grupările amino ale proteinelor, lipidelor şi acizilor nucleici formând baze Schiff rapid reversibile şi produşi Amadori lent reversibili. În continuare, aceştia fie se oxidează generând radicali liberi şi produşi finali nereactivi, fie suferă un proces de rearanjare - trecând prin stadiul de produşi intermediari cu reactivitate ridicată - pentru a forma produşi finali de glicozilare avansată (advanced glycosilation endproducts - AGE). Ultimul proces este ireversibil (Vlassara et al.).

Efectele AGE sunt chimice şi biologice (tabelul I) afectând componentele celulare (endoteliu, fibroblaşti, celule musculare netede, monocite-macrofage, etc.), matricea extracelulară şi elementele umorale (ex. LDL).

TABEL I.

Proprietăţile chimice şi biologice ale AGE (advanced glycosilation endproducts)

CHIMICE

- determină legarea încrucişată (cross-link) a peptidelor aceleiaşi proteine;
- capturează proteine neglicozilate (e.g. LDL, Ig, complement):
- conferă rezistenţă la digestia proteolitică;
- induc peroxidarea lipidelor (e.g. LDL oxLDL);
- reduc durata de viaţa a NO produs de celulele endoteliale

BIOLOGICE: se leagă de receptorii AGE de pe celulele endoteliale, monocite, fibroblaşti şi celule musculare netede determinând:

Celulele endoteliale:	↑permeabilitatea celulară ↑sinteza de factor tisular ↓trombomodulina ↑expresia moleculelor de adeziune: VCAM-1,ICAM-1 inducerea unui stres oxidativ
Monocite, macrofage:	↑sinteza de citokine: TNF, IL-1a inducţia unor factori de creştere: PDGF,IGF-I chimiotactism up-regulation: TNF-b down-regulation: insulina
Fibroblaste:	↑proliferarea celulară ↑sinteza de matrice extracelulară
Celule musculare:	↑proliferarea celulară

AGE evocă un răspuns de tip inflamator prin legarea de receptorii AGE (RAGE). RAGE fac parte din superfamilia imunglobulinelor. Prezenţa lor a fost demonstrată pe suprafaţa celulelor endoteliale, monocitelor, celulelor musculare netede, celulelor mezangiale şi neuronilor. S-a arătat că eritrocitele diabeticului manifestă o creştere a adezivităţii la celulele endoteliale, iar preincubarea lor cu anticorpi antiRAGE blochează legarea la endoteliu.

În contextul acţiunii AGE, fenotipul celulei endoteliale se modifică prin activarea unor factori de transcripţie (NF-kB) aceasta diminuându-şi activităţile antiagregante şi anticoagulante (scade sinteza de NO, de trobomodulină, creşte expresia factorului tisular) exprimând moleculele de adeziune (VCAM-1, ICAM-1).

TABEL II.

Glicozilarea LDL: consecinţe patobiologice asociate

Tipuri de modificari patologice

CELULARE:	a. celule endoteliale b. monocite-macrofage c. trombocite
UMORALE	a. citokine b. factori de creştere c. NO d. radicali liberi

Implicarea LDL slab oxidate din plasma

1. facilitează adeziunea moleculelor la celulele endoteliale
2. induc expresia MCP-1 (monocyte chemotactic protein) de către endoteliu
3. induc expresia moleculelor de adeziune: VCAM-1
4. cresc agregabilitatea plachetară

Implicarea oxLDL din peretele vascular

1. favorizează marginaţia monocitelor la endoteliu
2. diminuează sinteza de PGI de către endoteliu
3. induc sinteza citokinelor si factorilor de creştere: IL-1, TNF, TGF, PDGF
4. favorizează transformarea monocitelor în celule spumoase
5. reduc producerea de NO

Argumente pentru considerarea oxLDL ca factor esenţial în producerea leziunilor ateromatoase precoce

1. prezenţa în cantitate crescută a oxLDL la nivelul leziunilor aterosclerotice
2. capacitatea celulelor din peretele vascular (monocite, macrofage, celule endoteliale, celule musculare netede vasculare) de a
   a. produce specii reactive de oxigen: O, H_2O_2
   b. induce oxidarea LDL
3. efectele moleculare si celulare ale oxLDL

Aceste interacţiuni sunt facilitate de activarea macrofagelor care acţionează simultan şi asupra altor celule (fibroblaşti, celule musculare netede) amplificând cascada de evenimente.

Unele studii au demonstrat legătura între glicare şi oxidare arătând că proteinele glicate neenzimatic pot genera specii reactive de oxigen (reactive oxygen species-ROS). Reţinerea AGE şi internalizarea lor este o condiţie favorabilă dezvoltării stresului oxidativ (1) Incubarea celulelor endoteliale cu albumină-AGE sau cu AGE izolaţi imunologic din plasma diabeticilor induce un stres oxidativ celular şi activarea factorului de transcripţie NF-kB. Interacţiune AGE-endoteliu induce expresia moleculelor de deziune VCAM-1, unul dintre primele evenimente observate în ateroscleroza experimentală (8). ROS acţionează în special în membrana celulară, asupra proteinelor circulante sau a celor membranare bogate în legături disulfidice şi polipeptidice glicate.

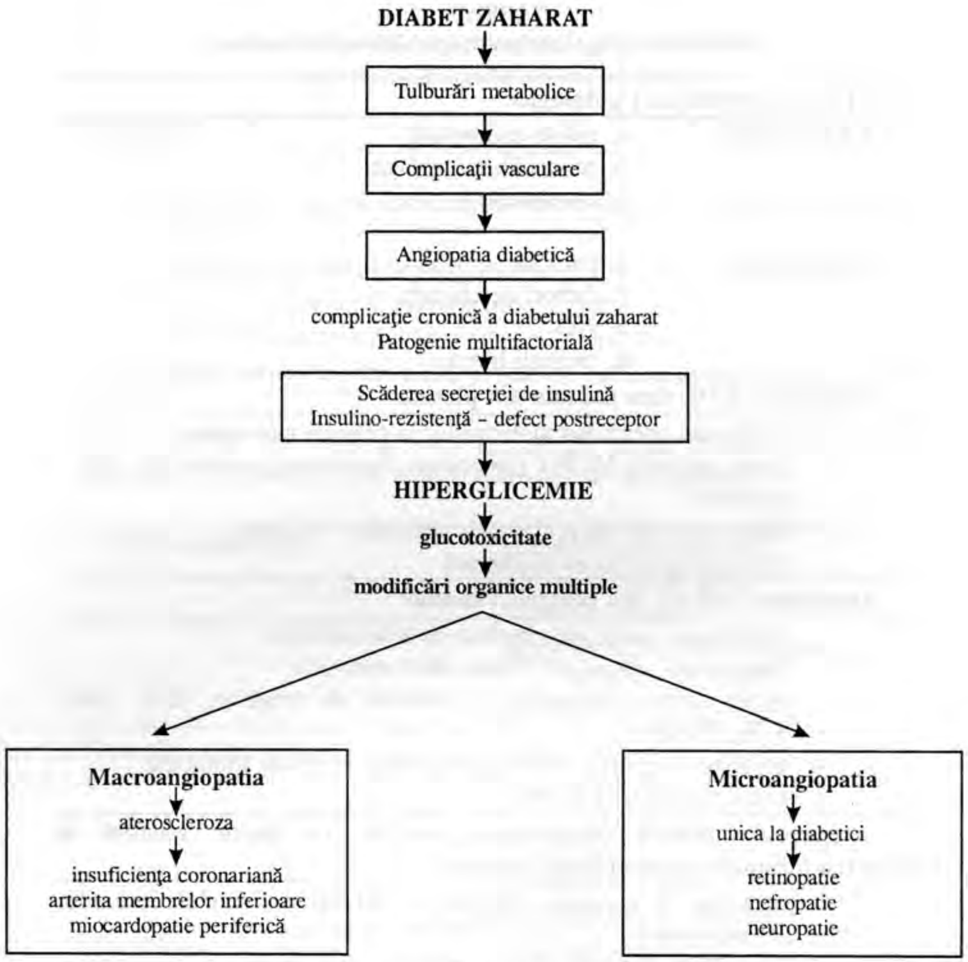

DIABET ZAHARAT
Tulburări metabolice
Complicaţii vasculare
Angiopatia diabetică
complicaţie cronică a diabetului zaharat
Patogenie multifactorială
Scăderea secreţiei de insulină
Insulino-rezistenţă - defect postreceptor
HIPERGLICEMIE
glucotoxicitate
modificări organice multiple
Macroangiopatia
ateroscleroza
insuficienţa coronariană
arterita membrelor inferioare
miocardopatie periferică
Microangiopatia
unica la diabetici
retinopatie
nefropatie
neuropatie

Fig. 2. Patogenia angiopatiei diabetice : rolul endoteliului

Se produc simultan şi alte fenomene. Membrana bazală îşi pierde structura fizico-chimică normală prin legarea încrucişată a moleculelor de colagen sau capturarea unor molecule circulante, componentele sale devenind rezistente la digestia proteolitică, în timp ce oxidarea LDL va amplifica mai departe cascada patogenică (tabelul II).

3. ALTERAREA POTENŢIALULUI REDOX

Utilizarea glucozei poate modifica potenţialul redox şi raportul NADH/NAD. Metabolismul glucozei pe calea glicolizei sau pe calea poliol determină creşterea raportului NADH/NAD, aceasta putând afecta fluxul multor căi cum ar fi sinteza DAG, refacerea NAD şi oxidarea acizilor graşi. Astfel creşte sinteza DAG (vezi calea DAG-PKC) şi scade beta-oxidarea acizilor graşi. Adăugarea piruvatului atât *in vivo* cât şi *in vitro* în modelele experimentale de diabet îmbunătăţeşte funcţia celulelor vasculare care au fost expuse la concentraţii mari de glucoză. Transformarea piruvatului în lactat necesită conversia NADH în NAD.

Creşterea raportului NADH/NAD a fost denumită pseudohipoxie hiperglicemică deoarece mimează modificările redox din hipoxie unde scăderea oxigenului împiedică transformarea NADH în NAD (10).

De asemenea, raportul crescut NADH/NAD în corelaţie cu scăderea raportului NADPH/NADP (şuntul pentoz fosfaţilor este inhibat) poate dăuna activităţii antioxidante a celulelor prin diminuarea generării glutationului redus.

Consecinţele alterărilor moleculare

Putem vorbi de mai multe nivele de integrare a modificărilor patologice (fig. 2). Până acum ne-am referit la modificările moleculare (receptori, mesageri primari, mesageri secundari, factori nucleari de transcripţie, radicali liberi de oxigen). Urmează un nivel al modificărilor funcţionale care rezultă în urma perturbării mecanismelor moleculare, cum ar fi modificări de permeabilitate, tonus vascular, declanşarea proliferării celulelor musculare netede, transformarea macrofagelor în celule spumoase, creşterea agregabilităţii plachetare etc. Ulterior apar modificări anatomo-patologice - ateroscleroză, tromboză, microangiopatie, pentru ca în final, să se manifeste insuficienţe de organ : cardiopatie ischemică, insuficienţă renală cronică, tromboză cerebrală etc.

BIBLIOGRAFIE

1. Chappey O., Wautier M.P., Wautier J.L., Structure et fonction de l'endothelium, *Rev. Prat.*, 1997, 47, 2223-2226.
2. Cohen A.R., Tesfamariam B., Diabetes mellitus and the vascular endothelium, in *Hyperglycemia, Diabetyes and Vscular Disease*, Oxford University Press, 1992, 48-558.
3. Cosentino F, Luscher TF, Endothelial dysfunction in diabetes mellitus, *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1998, 32 Suppl 3, S54-61.
4. Greene D.A., Lattimer S.A., Sima A.A.F., Sorbitol, phosphoinositides and sodium-potassium-ATP-ase in the pathogenesis of diabetic complicatiopns, *N. Engl. J. Med.*, 1987, 316, 599-606.
5. Mene P., Pugliese G., Pricci F., Di Mario U., Cinotti G. A., Pugliese F., High glucose inhibits cytosolic calcium signalling in cultured rat mesangial cells, *Kidney Int.*, 1993, 43, 585-589.
6. Rotella C.M., Giannini S., Galli G., Cresci BB., Tanini A., Role of endothelial cells in the pathogenesis of diabetic microangiopathy, *Diab. Nutr. Metab.*, 1996, 9, 273-289.
7. Schmidt A.M., Hori O., Chen J.K., Feng Li J., Crandall J., Zhang J., Cao R., Yan S.D., Brett J., Sttern D., Advanced glycation end-products interacting with their endothelial receptor induce expression of vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) in cultured human endothelial cells and mice, *J. Clin. Invest.*, 1995, 96, 1395-1403.
8. Schmidt A.M., Yan S.D., Wautier J.L., Stern D., Activation of receptor for advanced glycation end products : a mechanism for chronic vascular dysfunction in diabetic vasculopathy and atherosclerosis, *Circ. Res.*, 1999, 84(5), 489-97.
9. Vlassara H., Bucala R., Striker L.J., Pathogenic effects of advanced glycosilation : biochemical, biological and clinical implications for diabetes and aging, *Lab. Invest.*, 1994, 70, 138-151.
10. Williamson J.R. et al., Hyperglycemic pseudohypoxia and diabetic complications, *Diabetes*, 1993, 42, 8011-813.

NOUTATE

TERAPIA RAŢIONALĂ CU EGB761

Demenţele sporadice de tip Alzheimer (sDAT) prezintă o cascadă caracteristică de modificări patologice în cadrul cărora, de o importanţă deosebită sunt cele care privesc modificările ce apar la nivelul membranei şi a receptorului insulinic neuronal. O terapie raţională a bolii, aşa cum se cristalizează ea în ultimii ani ar trebui să influenţeze favorabil tocmai aceste mecanisme patologice fundamentale a declarat Prof. Dr. S. Hoyer (Heidelberg), la cel de al II-lea Update in Neurology care a avut loc la Viena, pe 6. oct. 1999. Îmbătrânirea este un proces fiziologic, în cadrul căruia au loc dereglări ale unor echilibre, astfel încât, pe fondul acestor imbalanţe, bătrâneţea reprezintă un important factor de risc pentru o multitudine de boli şi care predispune individul la dereglări patologice ale unor procese neurologice. În Alzheimer patofiziologia neuronului se caracterizează prin prezenţa unei afectări în cascadă, cu o ierarhizare precisă în derularea acestora. La nivelul superior al treptei ierarhice se află o afectare a compoziţiei chimice şi totodată de stabilitate a membranei neuronale concomitentă cu cea a receptorului insulinic, urmarea acestora fiind instalarea unui deficit energetic intracelular. Alte procese patologice cum ar fi spre exemplu, reducerea sintezei de acetilcolină sunt subordonate celor două mecanisme principale, fiind de fapt urmarea lor. Deci, în cazul tratamentului sDAT cu inhibitori ai acetilcolinesterazei, este vorba doar de o terapie simptomatică, acţiunea primară la nivelul enzimei fiind, cei drept cunoscută, dar ale cărei urmări (în plan secundar) asupra neuronului sunt încă necunoscute. Tipic pentru boala Alzheimer este o pierdere a fosfolipidelor din compoziţia membranei neuronale. O reducere de 15% a acestor fosfolipide membranare conduce la moartea celulei. Cercetări recente au demonstrat că extractul standardizat EGb761 obţinut din frunzele arborelui templier, *Ginkgo biloba*, stabilizează membrana celulară. Cea de a doua secvenţă importantă de control a metabolismului energetic oxidativ se realizează prin intermediul receptorului insulinic neuronal. În cazul pacienţilor Alzheimer disfuncţia acestor receptori atrage după sine o serie de alte tulburări. Între altele, se reduce pliabilitatea (rearanjarea spaţială convenabilă, contractibilitatea) proteinelor, precum şi preluarea de către neuron a neurotransmiţătorilor, ambele procese fiind condiţionate de nivelul energetic al celulei. Extractul standardizat de *Ginkgo*, EGb761, a fost în ultimul deceniu subiectul a sute de studii de mare fineţe şi întindere, care au demonstrat că preparatul creşte stabilitatea membranară a neuronului, astfel încât are loc o îmbunătăţire a funcţiei celulare. În modele experimentale cu receptori insulinici efectuate pe animale, Prof. Hoyer a putut demonstra că statutul energetic cerebral se îmbunătăţeşte semnificativ ca urmare a administrării de EGb761, de asemenea memoria de scurtă şi lungă durată se ameliorează în mod evident. Aceste rezultate farmacologice se demonstrază şi în experimentul clinic. Sub terapia cu EGb 761 se observă o încetinire a retardării mentale la pacienţii Alzheimer. Astăzi, singurele preparate care şi-au cucerit un loc în tratamentul bolii Alzheimer sunt inhibitorii de colinesterază şi preparatele care conţin EGb 761. Medicamentele care conţin EGb 761 sunt TANAKAN, TEBONIN şi RÖKAN. (Hoyer S., *Foliaca*, 1999, 4, 2, 13-14).

Ursula Stănescu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2000 - vol. 104, nr. 1

ACTUALITĂŢI PRIVIND ROLUL INFECŢIEI CU *HELICOBACTER PYLORI* ÎN PATOGENEZA CANCERULUI GASTRIC

Magda Bădescu, Loredana Manea, L. Bădescu, Codruţa Fratu, A. Abramovici
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr. T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina Fiziopatologie

THE ROLE OF *HELICOBACTER PYLORY* INFECTION IN GASTRIC CANCER PATHOGENESIS (Abstract): *Helicobacter pylori* is a spiral shaped bacterium that lives in the stomach and duodenum. It has a unique way of adapting in the harsh environment of the stomach. *H. pylori* is believed to be transmitted orally. Many researchers think that *H. pylori* is transmitted orally by means of fecal matter through the ingestion of waste tainted food or water. In addition, it is possible that *H. pylori* could be transmitted from stomach to mouth through gastro-esophagal reflux (in which a small amount of the stomach's contents is involuntarily forced up the esophagus) or belching. In developing countries most adults are infected with *H. pylori*. Persons in the infected group develop duodenal ulcer at rate of about 1% per year so that approximately one third eventually have peptic ulcer disease. Nearly all persons with duodenal ulcer are infected. Conversely, it is very unlikely that persons without *H. pylori* ever develop duodenal ulcer. Gastric ulcer is usually caused by *H. pylori*, but about 30% of gastric ulcers in the United States occur in persons without *H. pylori* and can be related to aspirin and other non steroid anti-inflammatory drugs. Most gastric adenocarcinomas and lymphomas occur in persons with current or past infection with *H. pylori*. In developing countries the ulcer groups are smaller and the gastric cancer group may be larger. For example, in northern Brazil, gastric cancer is the most common malignancy in men.

Key words: HELICOBACTER PYLORY, CANCER, GASTRITIS, INFECTION

În prezent este acceptat faptul că infecţia cu *H. pylori* este cea mai comună cauză de gastrită cronică în toată lumea.

De asemenea este implicată în geneza multifactorială a ulcerului, mai ales a ulcerului duodenal, fiind asociată şi cu cancerul gastric, câteva tipuri de limfom, în special limfomul de tip MALT, dispepsia funcţională, gastritele limfocitare, boala Ménetrier şi enteropatia cu pierdere de proteine.

Factorii favorizanţi în producerea cancerului gastric sunt larg acceptaţi: fumatul, alimentaţia, terenul genetic şi, recent, *H. pylori* (HP). Un subiect infectat cu HP prezintă un risc de 9 ori mai mare de a dezvolta cancer gastric 15 ani mai târziu, comparativ cu un subiect neinfectat (Fig.1).

Studiile efectuate în China, Columbia, Peru, Mexic (zone cu o prevalenţă ridicată a cancerului gastric) au arătat că toţi adulţii cu cancer gastric sunt infectaţi cu HP.

HP este prima bacterie implicată în procesul de carcinogeneză la om. În 1995, la Lyon, OMS şi Agenţia Internaţională de Cercetare a Cancerului au acreditat HP drept carcinogen de categoria I.

Virulenţa este diferită la diferitele tulpini de HP, ceea ce poate fi o explicaţie a faptului că la majoritatea persoanelor infectate, evoluţia este de zeci de ani, oligo sau asimptomatică, spre ulcer, gastrită sau cancer.

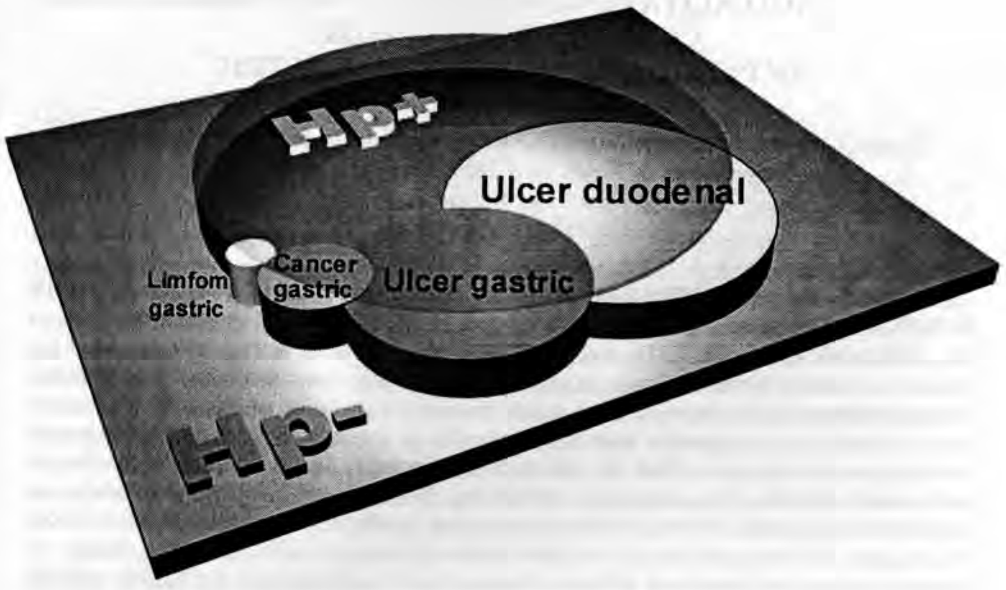


Fig.1 : Dreptunghiul reprezintă populaţia neinfectată a Statelor Unite iar cercul (30%) persoanele infectate (Hp+). Din persoanele infectate, 1/3 prezintă ulcer peptic. Cercurile mai mici reprezintă alte afecţiuni asociate cu Hp+. Aproape toate persoanele cu ulcer duodenal sunt infectate cu Hp. 30% din persoanele cu ulcer gastric din Statele Unite sunt Hp-. Marea majoritate a persoanelor cu cancer gastric şi limfom gastric sunt Hp+.

Pe baza diversităţii genotipice, tulpinile de HP pot fi divizate în:

Tip I, care posedă gene *vac A* şi *cag A*, produce toxină vacuolizantă şi respectiv proteina citotoxică asociată.

Tip II, care posedă doar gena *vac A* şi nu produce toxina vacuolizantă.

Este acreditat rolul tulpinilor vac A pozitive în evoluţia către UD, în timp ce tulpinile *cag A* pozitive au rol preponderent în gastritele atrofice cu evoluţie spre cancer gastric.

Cag A este un fragment mic din conţinutul proteic al bacteriei, cu efect antigenic puternic, stimulând un răspuns imun foarte intens. Observaţii recente au demonstrat o răspândire mare a tulpinilor *cag A* pozitive în zonele geografice cu incidenţă ridicată a infecţiei cu HP şi cancerului gastric.

Mecanismul intim prin care infecţia lentă a mucoasei gastrice cu HP poate evolua către cancer nu a fost pe deplin elucidat, dar este unanim acceptat rolul HP de iniţiator a unei cascade patogenice cu următoarele etape: gastrită cronică → atrofie → metaplazie intestinală → displazie → cancer.

Topografia infecţiei iniţiale cu HP poate sugera o evoluţie către boala peptică sau către cancer. Astfel, când infecţia este preponderent antrală, în evoluţie îndelungată, survine metaplazia gastrică la nivel duodenal, cu evoluţie către UD.

În situaţiile când afectarea este preponderent corporeală sau cu evoluţie către pangastrită, celulele parietale sunt distruse, scade producţia de HCl şi, conform dictonului „Nu există ulcer fără acid", riscul evoluţiei spre ulcer scade evident. Au loc în schimb, pe termen lung, atrofii glandulare şi evoluţie către gastrita atrofică.

Creşterea pH-ului gastric permite multiplicarea bacteriilor pătrunse în stomac din cavitatea bucală. În acest mod, celulele epiteliului gastric sunt expuse la acţiunea unor compuşi bacterieni şi a unor metaboliţi cum ar fi nitriţii cu potenţial carcinogen crescut. Epiteliul gastric, colonizat de tulpini *cag A* pozitive, secretă cantitaţi crescute de IL-8 care atrage în zonă celule polimorfonucleare. Acestea produc radicali liberi de oxigen după activare. Infecţia mucoasei cu tulpini *cag A* pozitive se însoţeşte de scăderea producţiei de vitamină C în sucul gastric. Unii consideră ca o stare precanceroasă şi proliferarea crescută a epiteliului în regiunea antrală. Proliferarea celulară menţionată anterior, precum şi atrofia ce are loc în evoluţia îndelungată în zonele de metaplazie intestinală preced transformarea neoplazică la nivel gastric.

Există două forme de manifestare a cancerului gastric indus de infecţia cu HP: adenocarcinomul gastric şi limfomul gastric cu celule mici (MALT).

Mecanismele prin care HP poate juca un rol direct în carcinogeneza gastrică sunt următoarele:

- Produşii de metabolism bacterian (enzime cu acţiune proteolitică, mucolitică şi echipamente enzimatice complexe) au efect direct asupra mucoasei. Un rol distinct îl ocupă ureaza (secretată de HP) care facilitează colonizarea mucoasei gastrice prin neutralizarea acidităţii şi furnizarea amoniacului pentru sinteza proteinelor bacteriene. Prin modificarea barierei de mucus şi permeabilizarea mucoasei, este facilitată pătrunderea carcinogenelor din lumenul gastric la celulele epiteliale.
- ADN-ul HP poate fi integrat, inducând transformarea celulei ţintă printr-un mecanism similar carcinogenezei virale.
- Inflamaţia lentă a mucoasei indusă de HP poate avea efect genotoxic prin următoarele mecanisme:

1. Accelerarea proliferării celulelor epiteliului gastric, induce riscul erorilor spontane de replicare ale ADN şi creşterea susceptibilităţii la acţiunea unor mutageni exogeni (Fig.2);

2. Formarea de radicali liberi de oxigen de către polinucleare induce mutaţii ale ADN;

3. Scăderea concentraţiei de acid ascorbic (calitativă) prin secreţia aberantă de acid metil-ascorbic; Vitamina C are rol cunoscut de protector al mucoasei la efectul N-nitrosaminelor şi radicalilor liberi rezultaţi din proliferarea bacteriană indusă de creşterea pH-ului intragastric.

La toţi aceşti factori, se adaugă perturbaţiile induse de ingestia crescută de sodiu pe o mucoasă cu metabolismul sodiului alterat prin citotoxine. Astfel, sodiul are rol de cofactor, potenţând efectele induse de HP toxigen asupra epiteliului gastric. Ricci *et. al.* au semnalat că supernatantul de tulpini citotoxice de HP alterează tranzitul transmembranar, acţionând pe fosfataza K$^+$-dependentă. Astfel apare mecanismul prin care infecţia cu tulpini toxigene creşte riscul evoluţiei spre cancer gastric prin creşterea influxului de Na$^+$ la nivelul epiteliului gastric.

Rolul HP în proliferarea ţesutului limfoid asociat mucoaselor este mult mai bine argumentat decât producerea adenocarcinomului.

Ca orice altă suprafaţă a corpului, mucoasa gastrică normală nu este complet lipsită de celule imunocompetente; ea prezintă un sistem simplu de supraveghere imună. Acesta este alcătuit din limfocite T cu predominanţa celulelor T CD-8 pozitive în

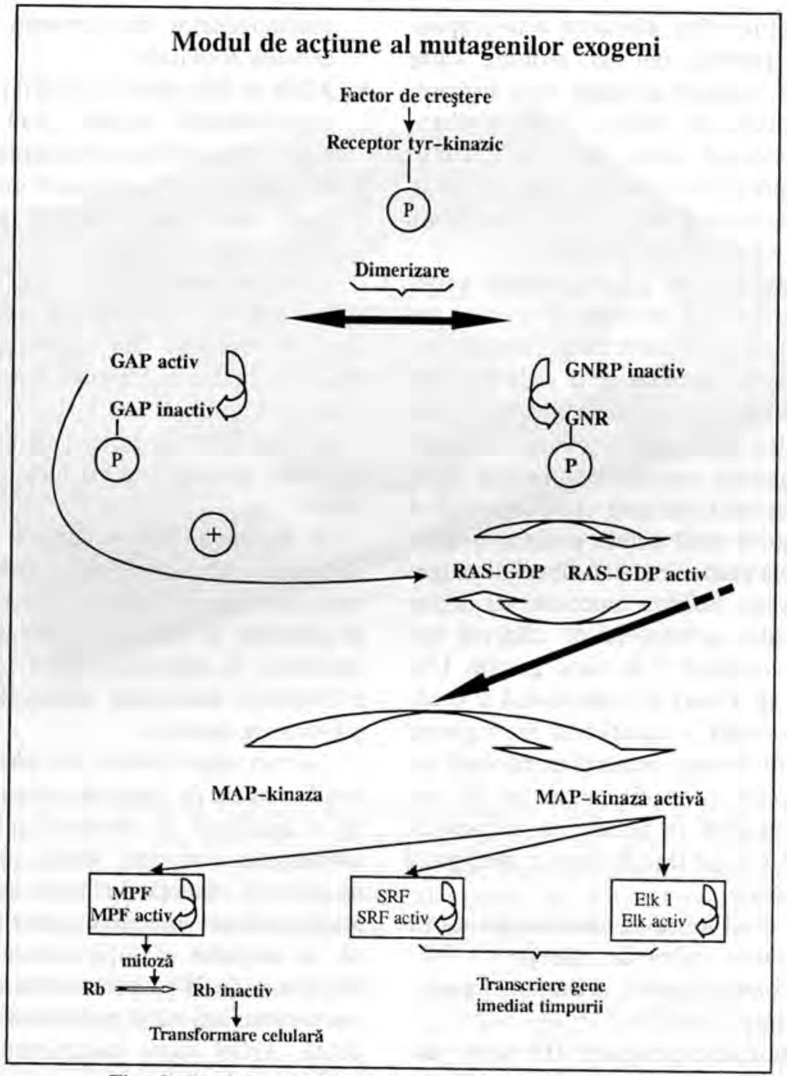


Fig. 2. Model posibil de inducere a cancerului gastric

situsurile intraepiteliale. Puține celule T CD-4 pozitive sunt de asemeni prezente și localizate mai ales în lamina propria. Populația de celule T este însoțită de câteva macrofage și foarte puține celule Langerhans CD-1 pozitive, care acționează ca puternice APC-uri. În contrast cu intestinul subțire și gros, la nivelul stomacului, limfocitele B sunt aproape complet absente iar celulele plasmatice, foliculii limfoizi cât și granulocitele lipsesc.

Acest status fiziologic se schimbă decisiv odată cu colonizarea mucoasei de către HP. Chemotactanții bacterieni și citokinele induc acum o acumulare a granulocitelor ce transmigrează spre suprafața mucoasei și alterează epiteliul. Acest proces este insoțit de o acumulare a celulelor T CD-3 pozitive în jurul APC-urilor CD-1 pozitive prezente, indicând primele trepte ale unei stimulări imune locale. Pașii următori sunt reprezentați de formarea agregatelor bazale de celule T ce atrag celulele B CD-22 pozitive și celulele dendritice KiM-4 pozitive. Aceste noi populații celulare intramucoase dau naștere la mari foliculi limfoizi ce sunt markerii gastritei cu HP și sunt absenți în mucoasa normală neinflamată.

În 1990, când au fost descrise pentru prima oară aceste semne ale răspunsului imun local, s-a descoperit de asemeni că plasmocitoza IgA este asociată cu expresia de novo a componentei secretoare în celulele epiteliale foveolare ce permit transportul transepitelial al IgA și o tapetare fină a HP cu imunoglobuline IgA. Studii *in vitro* indică expresia componentei secretoare sub influența TNF-α și a interferonului-γ produse de către macrofage și limfocite. Acesta este doar un exemplu al multiplelor interacții care au loc între sistemul imun și celulele epiteliale gastrice în gastrita cu HP. Alte exemple sunt: expresia *de novo* a TNF-α, fenomenul de up-regulation al IL-8 și expresia *de novo* al antigenelor MHC cl. II în epiteliul gastric. Aceste modificări sunt prezente în întreg epiteliul glandular în gastritele severe. Astfel, autoantigenele anterior sechestrate ale epiteliului gastric pot fi acum văzute de către sistemul imun și astfel, se produce stimularea imunogenă a celulelor T CD-4 pozitive autoreactive (Fig. 3).

Țesutul limfoid mucos nou format, în condiții patologice, este denumit *țesut limfoid dobândit asociat mucoasei* (MALT) spre deosebire de MALT fiziologic din amigdale sau plăcile Payer. S-a observat că limfomul cu celule B de tip MALT apare în mod uzual pe un astfel de țesut neoformat, localizat în special în stomac, glande salivare, anexe oculare, tiroidă și pulmon unde, în mod normal, este absent.

Pe baza acestor descoperiri, putem spune fără riscul de a greși că reacțiile autoimune antigastrice apar în cursul infecției cu HP și contribuie la modificarea mucoasei. Pentru a susține această ipoteză, trebuie să demonstrăm existența situsurilor de legare in situ și a anticorpilor serici împotriva epitopilor gastrici la pacienții infectați cu HP. Studii recente au detectat astfel de anticorpi antigastrici și au definit două specificități distincte de legare. Primul tip de anticorpi, denumiți anticorpi antiluminali, prezintă o specificitate distinctă de legare pentru suprafața celulelor epiteliale foveolare. Al doilea tip, autoanticorpii anticanaliculari, se leagă de canaliculele celulelor parietale în mucoasa gastrică. Prezența oricăruia dintre acești anticorpi, dar mai ales a celor anticanaliculari, a fost corelată semnificativ cu anticorpi serici anti HP și cu detectarea HP în mucoasa gastrică.

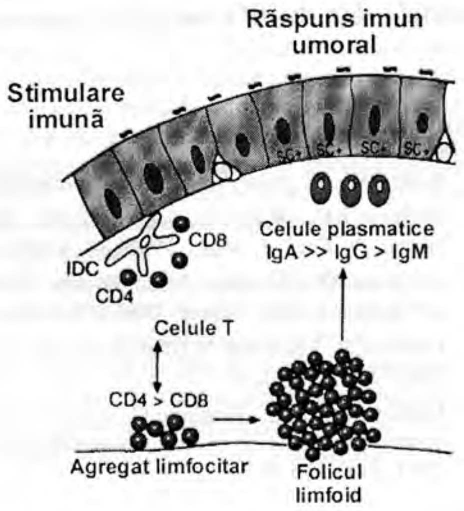


Fig.3. Răspunsul imun local la infecția cronică cu *H. pylori*.

Pe baza acestor cercetări au fost deja colectate o serie de date despre relevanța clinică a acestor anticorpi, în special anticanaliculari. Un studiu pe 126 pacienți cu simptome dispeptice a descoperit prezența acestor anticorpi la 40% din pacienții cu HP. O proporție de 33% din pacienții cu HP cu anticorpi anticanaliculari au prezentat atrofierea mucoasei gastrice, în timp ce doar

5% din cei infectaţi fără aceşti anticorpi au avut alterări similare ($p<0.005$). În plus, şi în concordanţă cu aceste observaţii morfologice, nivelele crescute de gastrină, în absenţa stimulării alimentare şi a raportului 1/2 al pepsinogenului (ce indică atrofierea mucoasei gastrice) diferă semnificativ la pacienţii cu anticorpi anticanaliculari comparativ cu pacienţii HP pozitivi fără aceşti anticorpi În studii ulterioare, utilizând o metodă de marcare in situ a fragmentelor de ADN prin reacţia TUNEL, a fost analizată rata apoptozei în mucoasa gastrică ca o cale de pierdere a celulelor epiteliale şi de apariţie a atrofiei gastrice. Foarte interesant, apoptoza celulelor glandulare a fost semnificativ crescută la pacienţii cu gastrită tip A şi la cei cu gastrită indusă de HP cu anticorpi anticanaliculari, dar nu şi în cazurile de gastrită cu HP fără acest tip de autoreactivitate.

S-au remarcat regresii ale limfoamelor gastrice cu celule mici (MALT) în urma tratamentului de eradicare a infecţiei cu HP.

Şi un alt tip de limfom gastric poate regresa sub tratament antimicrobian - stadiul I al bolii lanţurilor a. Această observaţie este considerată un argument concludent privind rolul unei stimulări antigenice prelungite de origine bacteriană în dezvoltarea limfoamelor gastrice. HP nu este responsabil unic/universal al proliferării limfatice din cursul acestor limfoame, el putând fi doar iniţiatorul derulării fenomenelor morbide.

Toate datele prezentate până acum argumentează faptul că eradicarea infecţiei cu HP scade riscul carcinogenezei gastrice.

BIBLIOGRAFIE

1. Burlea M., *H. pylory în patologia gastroduodenală la copil*, Iaşi, 1998.
2. Carbtree J.E., Wyatt J.I., Scobala G.M., Systemic and humoral responses to H. pylori in gastric cancer, *N. Engl. J. Med.*, 1993, 34, 1339-1343.
3. Foremann D. (Eurogast. Studz. Group.), An international corelation between H. Pylori infection and gastric cancer, *Lancet*, 1993, 341, 359-362.
4. Parsonet J., Friedman G.D. et al., H. pylori and the risk of gastric carcinoma, *N. Eng. J. Med.*, 1995, 325, 1125-1131.
5. Wotherspoon A.C., Doglioni C., Diss T.C., Pan L. Moschini A., Regresion of primary low-grade gastric limphoma of mucosa-associated lymphoid tissue after eradication of H.pylori, *Lancet*, 1993, 546, 575-577.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2000 - vol. 104, nr. 1

EPIDEMIOLOGIA - O PREZENŢĂ FUNDAMENTALĂ ÎN PROMOVAREA SĂNĂTĂŢII

A. Ivan, Doina Azoicăi
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina de Epidemiologie

EPIDEMIOLOGY ESSENTIAL PRESENCE IN HEALTH PROMOTION (Abstract): From early times man was concerned protecting his health, and consequently, his life. Hippocrates was the first to lay the bases of epidemiological methodology ; thus, he designed models of population inquiry on the state of health and disease, developed the method of case history, observation, description, comparison, and lineally established causal relations and prevention principles. Asquired knowledge made that among his numerous writings to be such books as "About Air, Waters and Places" and "About Epidemic Outbreaks". With time, given the scientific discoveries in medical and non-medical fields, new methods and ains were added to the ancient, but still valid methods of "Hippocratic epidemiology". Such mew methods are the analytical, experimental, screening, prognosis, biotechnology's, health education and cost/benefit of prevention actions. Modern medicine as a whole benefits from the epidemiological methods in the study of phenomena variation in the population, assessing the socio-economic implications of health and disease, and in designing prevention programs. The epidemiological concept also has in view the role of education process, the idea according to which prevention must and can be in the hands of its beneficiaries, human communities which will model, for their own sanogenic life, some behaviours being promoted. Almost a decade ago, the main topic of the International Epidemiological Association meeting was "Epidemiology and the Future of Mankind" as it became obvious that the remarkable successes in disease prevention and control are the result of the use of epidemiological methods in the design and improvement of health programs. Many speakers underlined the fact that epidemiology is an irreplaceable tool for the identification and study of those phenomena that have influence on health and the knowledge of the factors from the natural or social environment that may affect the state of health. **Key words** : EPIDEMIOLOGY, SCREENING, METHODOLOGY.

I. EPIDEMIOLOGIA ÎN ISTORIA EXISTENTEI UMANE

Încă de la începuturile existenţei sale omul a fost preocupat de protecţia sănătăţii şi prin aceasta, a vieţii, sintetizat în dictonul „Este mai uşor să previi o boală decât să tratezi" (Hipocrat, 460-377 î.e.n.). Hipocrat a fost primul care a pus bazele metodologiei epidemiologice realizând modele de anchetă populaţională asupra starii de sănătate şi de boală, elaborând metoda anamnezei, observaţiei, descrierii, comparaţiei, reuşind să stabilească relaţii de cauzalitate şi principii de prevenţie dezvoltate în cărţile sale : „Despre aer, ape şi locuri" şi „Despre epidemii". Hipocrat şi cei care l-au urmat au dovedit că prevenţia bolilor, se realizează prin cunoaşterea şi neutralizarea acţiunii factorilor care determină „discrazia" şi prin promovarea acelora care asigură „eucrazia" (homeostazia).

Medicina Romei antice a fost marcată de Celsius care, deşi nu era medic, a imprimat medicinii timpului un caracter prevenţional pe care-l găsim în lucrarea sa enciclopedică De Re Medicina". In aceeaşi perioadă numeroase epidemii au fost descrise de Galen a cărui operă cu referire la medicina preventivă şi terapeutică, a influenţat timp de 13 secole medicina din Europa.

Concepţii de medicină prevenţională, se vor găsi apoi, în „Canonul ştiinţei medicale" a lui Avicena ; în „Reguli generale de medicină" scrise de Averroes şi în „Cartea cu sfaturi" a lui Maimonide.

Fără a insista pe contribuţiile aduse de medicina bizantină, de cea a califatelor arabe, amintim că în perioada Renaşterii, medicina cunoaşte o dezvoltare rapidă, urmare a beneficiilor oferite, încă de la început, de revoluţia tehnică şi industrială.

În acestă epocă medicina preventivă si ştiinţele ei de bază, epidemiologia şi igiena, se bazează tot mai mult pe observaţii, descrieri dar şi pe analize dublate de experientă pentru cunoaşterea şi promovarea factorilor sanogeni şi combaterea celor nesanogeni.

Marele filozof francez René Decartes (1596-1650) a promovat ideea experimentului şi prin concepţiile sale despre unitatea organismului, despre sănătate şi boli, a influenţat puternic gândirea medicală a timpului său, cu prioritate medicina preventivă.

Sudenhaim, unul dintre fondatorii epidemiologiei universale („Hipocrat al englezilor") s-a remarcat prin strălucitele sale observaţii şi descrieri ale epidemiologiei holerei, variolei, malariei, tuberculozei ş.a., fiind primul care, pe baza febrei, împărţea bolile în transmisibile şi netransmisibile.

Graunt realizează pentru prima data, la Londra, în 1662, vaste evaluări epidemiologice asupra morbidităţii şi mortalităţii şi scrie prima carte de epidemiologie din lume „Natural and political observations. Mode upon bills of mortality" (11,14).

În secolul al XVIII-lea se remarcă cercetările epidemiologice ale lui Mead, Howard, Chadwick, Snow, Simion în Anglia şi Shattuck, Budd şi Gerhad în S.U.A. Sfârşitul acestui secol este marcat de practicarea variolizării ştiinţifice de către medicul englez Eduard Jenner, primul vaccinolog din istoria omenirii căruia îi datorăm şi succesele ulterioare, din perioada 1967-1980, în realizarea eradicării, pentru prima dată, a unei boli grave cum era variola.

În acceaşi etapă, J.P. Franck a scris primul tratat de epidemiologie, igienă şi organizare sanitară, iar în anul 1850 s-a reunit la Londra „Societatea Epidemiologică" unde se aminteşte că alături de alte metode, statistica oferă epidemiologiei un mijloc eficient pentru a analiza anumite manifestări legate de sănatate şi/sau boală.

Evenimentele ştiinţifice şi sociale din secolul al XIX-lea au pus bazele medicinei contemporane iar epidemiologia şi în general medicina preventivă, face un efort enorm, odata cu descoperirile lui Pasteur şi a altor numeroşi savanţi.

Epidemiologia, prevenţia şi combaterea bolilor transmisiblile vor beneficia, de aici înainte, şi de înţelegerea etiologiei unor boli, urmare a lucrării „Teoria asupra germenilor şi aplicaţiile sale în medicină şi chirurgie" elaborată de Pasteur, Jubert şi Chamberland şi prezentată la Academia de Medicină din Paris, în 1868. În cinstea lui Jenner, Pasteur propune utilizarea termenilor de vaccin şi vaccinare (11).

În aceste condiţii, epidemiologia, alături de descrieri, analize şi experimente, elaborează noi metode şi mijloace de intervenţie precum vaccinările şi decontaminarea. La acestea se adaugă noţiunile teoretice şi practice de asepsie şi antisepsie elaborate de Gordon (1789), Holmes (1843), Semeweis (1847) şi Lister (1895).

Între marii epidemiologi se înscriu acum şi englezii, W. Farr şi J. Snow şi H.V. Frost din SUA care elaborează, în 1923, modele mecanice şi matematice pentru a demonstra răspândirea populaţională a bolilor transmisibile.

Secolul al XX-lea reprezintă pentru epidemiologie o altă etapă, de amplă dezvoltare, ca urmare a descoperirii de noi vaccinuri, seruri prevenţionale, a penicilinei (Fleming, 1921, Flory şi Chain, 1940), a sulfamidei (Domagk, 1935) a detergenţilor cationici (Jacobe şi Heidelberg).

Epidemiologia beneficiază apoi de descoperirile din domeniul imunologiei şi virusologiei care i-au furnizat noi mijloace şi metode pentru prevenţia bolilor transmisibile.

Medicina preventivă ştiinţifică se dezvoltă rapid şi pe teritoriul României de astăzi, la început sub forma carantinelor şi apoi a „Comisiei doftorilor" în Muntenia şi a „Sfatului doftoricesc" în Moldova.

Primele scrieri de medicină preventivă sunt realizate de C.Caracas în 1830, C. Vîrnav şi V. Episcopescu, 1846, pentru ca în 1853 să fie elaborată prima legislaţie medico-sanitară (11).

În 1884, la Bucureşti are loc primul Congres al medicilor, medicilor veterinari şi al farmaciştilor având ca tematică prioritară aspecte de medicină preventivă (exemplu : I. Felix – „Despre dezinsecţie" ; S. Chernbach : „Despre teoria microbilor în raport cu mijloacele de ferire şi tămăduire a bolilor molipsitoare").

Davilla, Babeş, Cantacuzino, Nicolau sunt doar câţiva dintre savanţii români care au pus bazele medicinii româneşti, în general şi a celei prevenţionale, în particular (9, 11).

Putem spune, deci, că de-a lungul vremii, „epidemiologia hipocratică şi-a îmbogăţit arsenalul de metode şi mijloace, beneficiind de descoperirile ştiinţifice cu caracter medical şi nemedical, devenind o ştiinţă de larg interes, cu o metodologie accesibilă şi necesară celor mai diferite domenii ale medicinii.

Astfel, metodelor vechi dar valabile şi astăzi, li s-au adăugat cele analitice, experimentale, screening-ul, statistica, matematica, informatica (computerul), supravegherea epidemiologică, deducţia şi prognoza, biotehnologiile, educaţia şi evaluările raportului dintre costurile şi beneficiile acţiunilor prevenţionale (1, 5, 14).

II. EPIDEMIOLOGIA ŞI SĂNĂTATEA OMULUI CONTEMPORAN

Medicina modernă, în ansamblul ei, beneficiază astăzi de metodologia epidemiologică a studiului variaţiei populaţionale a fenomenelor, în aprecierea implicaţiilor socio-economice ale sănătăţii şi bolii şi elaborarea programelor prevenţionale (1, 6, 11, 12).

Astăzi, promovarea sănătăţii nu poate fi concepută fără înţelegerea semnificaţiei conceptului epidemiologic conform căruia problemele bolilor şi a sănătăţii trebuie abordate prin prisma noilor interrelaţii apărute în ecosistemul uman, caracterizat, pe de o parte, prin efectele sanogene şi pe de alta, de cele nesanogene, induse de schimbările profunde şi, uneori brutale, în relaţiile dintre oameni, dintre aceştia şi mediul natural şi socio-economic (10, 17).

Conceptul epidemiologic are de asemenea, în vedere şi valoarea procesului educaţional, promovând conceptul după care prevenţia trebuie şi poate fi opera beneficiarilor, a comunităţilor umane care îşi vor modela, spre binele lor, anumite comportamente.

Cu aproape un deceniu în urmă tema principală de discuţie la bienala Asociaţiei Internaţionale de Epidemiologie de la Los Angeles, a fost intitulată : „Epidemiologia şi viitorul lumii" menţionându-se, între altele, că marile succese obţinute, la nivel planetar, în prevenţia şi combaterea bolilor sunt rezultatul utilizării metodologiei epidemiologice în elaborarea şi eficientizarea programelor pentru sănătate.

Cu aceeaşi ocazie, se aprecia, că epidemiologia este un instrument de neînlocuit pentru identificarea şi studierea fenomenelor care condiţionează sănătatea ca şi pentru cunoaşterea factorilor proveniţi din mediul natural şi cel social şi care pot afecta starea de sănătate.

Epidemiologia comunitară şi clinică prin evaluările sale, bazate pe o metodologie specifică, contribuie la elaborarea politicii şi a programelor de promovare a sănătăţii la nivel naţional şi mondial, concept luat în discuţie în 1990, cu ocazia simpozionului organizat de OMS şi Asociaţia Internaţională de Epidemiologie condusă de Prof.dr. Carol Buck (Canada) coredactor al lucrării „The Challenge of Epidemiology” .

Cursul organizat în 1992 de către Center Disease Control şi Emory University, la Atlanta, Georgia, SUA pentru personalul departamentelor implicate în promovarea sănătăţii populaţionale, a avut o temă semnificativă : „The Epidemiology in action”.

Recent, OMS a reevaluat şi reactualizat orientările şi obiectivele *Declaraţiei de la Alma-Ata* din 6-12 septembrie 1978 privind „Asistenţa primară a stării de sănătate” evidenţiind rolul epidemiologiei şi al medicinii preventive în general, în a promova sănătatea considerată a fi „un drept uman fundamental”, atingerea nivelului cel mai înalt posibil de sănătate fiind un scop social deosebit de important, la scară mondială, a cărei realizare necesită acţiunea multor altor sectoare sociale şi economice, pe lângă cel al sănătăţii (20, 21).

Natura multidimensională a dezvoltării sănătăţii se impune astfel a fi privită în sensul că acesta este dependentă de dezvoltarea socială şi economică şi contribuie la ea, iar unul din obiectivele majore ale epidemiologiei este şi educaţia privind problemele de sănătate, metodele de identificare a lor şi de realizare a prevenţiei şi controlului.

În prezent, chiar şi unele dintre ţările cele mai dezvoltate au ajuns să-şi dea seama de contradicţia dintre preţurile ridicate ale asistenţei şi beneficiile de sănătate scăzute ale sistemelor care promovează o asistenţă complexă şi costisitoare, impuse de imperativele unor tehnologii medicale derivând din interese ale unor industrii producătoare de bunuri de consum medical (8, 16, 19).

Epidemiologia contribuie, atât prin intervenţia sa la nivel comunitar cât şi la cel clinic, la îmbunătăţirea calităţii vieţii şi la obţinerea de beneficii maxime în promovarea sănătăţii, pentru majoritatea populaţiei, fiind recunoscut faptul că pe măsură ce oamenii sunt mai sănătoşi devin mai capabili să contribuie la dezvoltarea socială şi economică. O astfel de dezvoltare va disponibiliza, la rândul ei, resursele adiţionale şi energia socială necesare dezvoltării societăţii (2,18).

Numai atunci când prezintă un nivel acceptabil al sănătăţii, indivizii, familiile şi comunităţile, pot să se bucure de celelalte beneficii ale vieţii. Dezvoltarea sănătăţii este, de aceea, esenţială pentru progresul social şi economic, aşa încât acţiunile de îmbunătăţire a sănătăţii şi situaţiei socio-economice trebuie să fie privite, mai degrabă, ca reciproc avantajoase decât competitive (15, 21).

În prezent, peste tot în lume, se apreciază că epidemiologia se concentrează selectiv asupra combaterii riscurilor pentru sănătate combătând astfel, direct sau indirect, sărăcia. Epidemiologia catalizează dezvoltarea societăţii prin susţinerea activităţilor care promovează sănătatea şi previn îmbolnăvirile în comunitate (7, 10, 15).

Este unanim acceptat faptul că epidemiologia stimulează prin educaţie, participarea comunităţii, indivizi şi familii, la sumarea responsabilităţilor pentru sănătate şi bunăstarea proprie şi a celorlalţi din comunitate. Oamenii sunt stimulaţi să-şi dobândescă capacitatea de a aprecia o situaţie de risc şi de a evalua diferitele posibilităţi de înlăturare a acesteia.

Epidemiologia învaţă comunitatea, inclusiv structurile sale socio-economice, să înţeleagă nevoile pentru sănătate, asigurând informaţiile accesibile cu privire la consecinţele favorabile şi adverse ale intervenţiilor prevenţionale şi costurilor estimate.

În sfârşit, epidemiologia, prin metoda supravegherii epidemiologice, asigură elaborarea a ceea ce OMS defineşte „Programul stării de sănătate naţională” care constă, în principal, în evaluarea problemelor de sănătate ale ţării, în contextul lor socio-economic, identificarea ariilor susceptibile de schimbare şi formularea programelor prioritare care să ducă la aceasta (15,16,21)

Promovarea conceptului prevenţional hipocratic, mereu actual, epidemiologia asigură orientările medicinii contemporane universale spre a face ca „medicina, arta de a lupta cu boala” să devină „arta de a preveni bolile” (7,8).

Luând în considerare orientarea strategică a medicinii contemporane spre prevenţie J. Fabre şi Th.Krafft, experţi ai OMS, menţionau, cu aproape cu un deceniu în urmă, că : „dacă secolul al XIX-lea a fost pentru medicină al diagnosticului, secolul al XX-lea, al terapeuticii, secolul XXI-lea va fi al profilaxiei” (4,19)

Putem spune că în acest sfârşit de secol, caracterizat prin pătrunderea vertiginoasă a omului în domenii care îi asigură cunoaşterea mecanismelor vieţii, a misterelor celulei, a infinitului complex, prin dezvoltarea ingineriei genetice, a biologiei moleculare, a informaticii, se pun bazele unui salt spectaculos în direcţia elaborării unei strategii globale de promovare a sănătăţii, de cunoaştere şi prevenţie a proceselor epidemiologice ale bolilor transmisibile şi netransmisibile (2,15,16).

BIBLIOGRAFIE

1. Blondel B., Kaminski M., Breart G. et al., *Épidémiologie : methodes et pratiques,* Flammarion, Paris, 1993.
2. Boerwinkle E., Impact of the human genome project on epidemiologic research, *Epidem. Rev.*, 1997, 19, 1, 3-14.
3. Brătescu G., *Hippocratismul de-a lungul secolelor*, Edit. Ştiinţifică, Bucureşti, 1968.
4. Brotherston J., The next century of preventive medicine : prevention, *R. Soc. Health*, 1997, 97, 1, 4-8.
5. Reart G, Bouyer J., Méthodes épidémiologiques en evaluation, *Rev. Epidem. Santé Publ.*, 1991, 39, 5-14.
6. Celefano J.A., Prevention in health care : un agende for next 100 years, *Publ. Health. rep.*, 1978,6,600-6002.
7. Godberg G., Le delicat arbitrage entre médecine curative, médecine preventive et appui social, *Forum Mond. Sante*, 1982, 3, 3, 291-312.
8. Gutzwiller P., Paccaud F., De l'épidémiologie a la prevention, *Med Hyg.*, 1988, 10, 379-385.
9. Iftimovoci R., *Istoria medicinii*, Edit. ALL , Bucureşti,1994.
10. Ivan A., Cauzalitatea în epidemiologie, in *Epidemiologie generală şi specială*, A. Ivan, Tr. Ionescu, R. Duda, Edit. Med. Bucureşti, 1980, 102-115.
11. Ivan A., Date din istoria medicinii preventive, in *Medicina Omului Sănătos. Probleme de epidemiologie modernă*, Edit. Med. Bucureşti, 1993, 15-28.
12. Jammal A., Allard R., Loslier G., *Dictionnaire d'epidemiologie*, Maloine, Paris, 1989.
13. Khoury M.J., Genetic epidemiology and the future disease prevention and public health, *Epidem. rev.*, 1997, 19, 1, 175-181.
14. King P., Gudex C.M., Measuring health status in the community : a comparison of methods, *J. Epidem. Comm. Health*, 1994, 48, 1, 86-92.

15. Mitillon Y., Epidemiologie et evaluation en medicine, *Rev. Epidem. Santé. Publ.*, 1994, 6, 475-478.
16. Reid D.D., International studies in Epidemiology, *Am. J. Epidem.*, 1995, 141, 10, 888-896.
17. Renton A., Epidemiology and causation: a realist view, *J. Epidem. Comm. Health.*, 1994, 48, 1, 79-86.
18. Sackett D.L., Haynes R.B., Tucwell P., *Clinical epidemiology a basic science for clinical medicine*, Ed. Little Brown and Co, Boston, SUA, 1991.
19. Sporos L., Meta-epidemiology, *Arch. Hellenic. Med.*, 1997, 14, 2, 130-132.
20. *** les buts de la santé pour tous en 2000, Bureaux regional de l'Europe, OMS, Copenhague, 1985.
21. *** Rapport sur la Santé dans le Monde 1998. La vie au 21-e siecle. Une perspective pour tous, OMS, Geneve, 1998.

NOUTATE

SINDROMUL RĂZBOIULUI DIN GOLF: ROLUL POTENŢIAL AL BOLILOR INFECŢIOASE

Dupa războiul cu Irakul din 1991, numeroşi veterani canadieni, britanici şi americani au acuzat diverse simptome etichetate ca fiind „Sindromul războiului din Golf". Cele mai frecvente simptome raportate sunt: oboseala cronică, cefaleea, durerile articulare, erupţiile tegumentare, tulburările de somn şi memorie, dificultăţile de concentrare. Această problemă de sănătate a suscitat interesul tuturor guvernelor implicate şi în consecinţă au fost alocate importante sume de bani pentru cercetarea sa. În articol sunt luate în discuţie principalele cauze potenţiale. Stressul psihologic şi expunerea la agenţi warfarinici chimici şi biologici ar putea fi factori favorizanţi, deşi pentru ultimii, şi în special pentru toxina botulinică şi antrax, nu există dovezi ale unei implicări în grupe de luptă. Cei mai frecvenţi etiopatogeni identificaţi au fost *Echerichia coli* enterotoxigenă şi *Shigella sonnei* ambele multi-rezistente. Una din infecţiile cronice legate de serviciul militar în Orientul Mijlociu, şi care ar putea explica unele din simptomele menţionate, este leishmaniaza viscerală. O altă ipoteză in curs de investigare este cea a unei infecţii cronice cu *Mycoplasma*. Astfel, pacienţilor pozitivi prin PCR pentru *Mycoplasma* li se administrează timp de un an fie doxyciclină, fie placebo, cu evaluarea ulterioară a tulburărilor neurocognitive, a durerilor şi fatigabilităţii. Neurastenia de tropice este o altă condiţie care ar putea determina simptome neuropsihice datorate inadaptării la condiţiile din această zonă, dar nu explică sindromul somatic. Multiplele vaccinări (antrax, botulism, pertussis, tetanos, febra tifoidă, gripa) sunt elemente care necesită studii elaborate, deşi combinaţii similare la persoanele ce lucrează în laboratoare nu au cauzat probleme de sănătate pe termen lung. Este foarte probabil ca asocierea tuturor acestor factori să contribuie la instalarea „Sindromului războiului din Golf", dar, pentru a afirma implicarea cu certitudine a agenţilor infecţioşi, vaccinurilor, pesticidelor şi medicamentelor, sunt necesare studii extinse pe perioade de ani de zile. (Hyams K.C., *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 1999, 12, 439-443).

Egidia Miftode

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2000 - vol. 104, nr. 1

ANTIBIOPROFILAXIA ÎN CHIRURGIA ORTOPEDICĂ

Doina Carmen Corcaci*, R. Corcaci, V. Luca*, N. Georgescu**, Şt. Dimitriu***
Universitatea de Medicină „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
* Clinica de Boli Infecţioase
** Clinica Ortopedie-Traumatologie

ANTIMICROBIAL PROPHYLAXIS IN ORTOPHAEDIC SURGERY (Abstract): It is known that antimicrobial prophylaxis is encountered in various branches of surgery and in the orthophaedic one, mainly. There have been studied two types of antimicrobial prophylaxis: general and local. The germs we came across are: *Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis* GNB and anaerobes, according to their frequency. The way we choose the drugs depend upon the germs and the pharmacocinetics. The bacteriological activity, the cellular spread, toxicity and cost will have to be taken into account. Cephalosporins are preferred due to their spectrum. The average period of administration of the antibiotics is 24-48 hours and it is as efficient as when they are administered for two weeks. **Key words**: ORTHOPAEDIC SURGERY, ANTIMICROBIAL PROPHYLAXIS, GERMS, DRUGS.

Încă din 1961 Burke (1), într-un studiu pe animale, pune bazele fundamentale ale antibioprofilaxiei în chirurgie, demonstrând că utilizarea antibioticelor permite prevenirea infecţiilor postoperatorii şi că profilaxia este eficace dacă se administrează numai în timpul actului chirurgical.

De când antibioprofilaxia în chirurgie a devenit o practică bine cunoscută în Statele Unite, o treime din antibioticele consumate sunt utilizate pentru prevenirea infecţiilor postoperatorii, deşi incidenţa acestora nu scade proporţional.

Infecţiile postoperatorii în chirurgia ortopedică variază în funcţie de studii între 2 şi 5%. Contaminarea în acest tip de chirurgie este întotdeauna exogenă (7). Fitzgerald a demonstrat relaţia între prezenţa unui germene la nivelul focarului operator şi infecţie. Câteva măsuri de igienă, ca dezinfecţia locală şi antibioprofilaxia pot diminua riscul de contaminare.

Germenii întâlniţi sunt în principal germeni de la nivelul pielii: coci gram-pozitivi în doua treimi din cazuri (*Staphilococcus aureus, Staphilococcus epidermidis*, streptococi şi enterococi), ultima treime fiind constituită din bacili gram-negativi (*E.coli, Proteus*) şi anaerobi.

Alegerea antibioticului şi modalitatea de utilizare este domeniu comun al ortopedului, anestezistului reanimator, specialistului de boli infecţioase şi microbiologului. Cea mai bună decizie trebuie să ţină cont de următoarele criterii:

- Antibioticul trebuie să fie activ pe germenii contaminanţi potenţial invazivi, funcţie de actul chirurgical, ecologia sectorului spitalicesc, rezistenţa locală particulară fiecărei secţii de ortopedie.
- Să nu inducă rezistenţă şi să modifice cât mai puţin posibil flora comensală cu evitarea exacerbării virulenţei germenilor multirezistenţi sau levurilor. Presiunea de selecţie exercitată de antibiotice cu spectru larg prescrise *à la long* este un argument pentru profilaxia de scurtă durată orientată ţintit

(rifampicina şi chinolonele antrenează ades emergenţa de mutanţi prin modificări cromozomice). Subliniind importanţa problemei, Kernodle (4) a demonstrat emergenţa stafilococilor multirezistenţi după profilaxia cu cefamandol 72 ore, în chirurgia cardiacă. Eşecul profilaxiei este descris şi cu cefazolin, prin selecţia de suşe de stafilococ auriu secretoare de penicilinaze.

- Difuzia tisulară a antibioticului trebuie să permită obţinerea de concentraţii tisulare eficace.
- Semiviaţa antibioticului trebuie să fie suficient de lungă pentru a permite menţinerea de niveluri ridicate ale antibioticului în toată perioada actului operator.
- Toxicitatea să fie cât mai mică, excluzând *à priori* agenţii antimicrobieni cu riscuri toxice imprevizibile şi cu gravitate depinzând de doză, cum ar fi sulfamidele şi fenicolii (pancitopenii imunalergice, sindrom Lyell).
- Moleculele trebuie să nu interfere cu produsele de anestezie, în special curara (aminozide, polimixine).
- Antibioprofilaxia trebuie să fie rentabilă în plan economic, ceea ce înseamnă că trebuie să se realizeze un cost inferior celui al morbidităţii infecţioase postoperatorii. De exemplu, augmentinul şi cefalosporinele de generaţie I sunt rentabile, procentul de infecţie fiind inferior la 2%, în timp ce tienamul nu devine rentabil decât pentru o morbiditate infecţioasă superioară la 8% (5).

Câteva elemente de bacteriologie sunt importante:

- Antibioticele betalactam au un efect bactericid dependent de timp - bactericidia depinde de timpul de contact între bacterie şi antibiotic. Aminozidele şi mai puţin chinolonele, dimpotrivă, au un efect bactericid dependent de doză, cu creşterea concentraţiei acesta fiind mai evident, de aceea aminozidele se pretează la administrarea în doză unică *per die*.
- Efectul postantibiotic (EPA) este definit ca persistenţa efectului inhibitor al creşterii bacteriene, după ce antibioticul a dispărut din ţesuturi Betalactaminele posedă un post efect foarte scăzut pe cocii gram-pozitivi faţă de aminoglicozide ce au un efect inhibitor persistent mai multe ore pe bacilii gram-negativi, în particular pe *Pseudomonas aeruginosa*. De asemenea, rifampicina şi chinolonele au EPA major pe coci gram-pozitivi şi BGN.

Obiectivul farmacocinetic constă în a obţine niveluri de antibiotic superioare concentraţiei minime inhibitorii (CMI) pentru germenii potenţial patogeni. Estimarea nivelului seric de antibiotic nu este predictiv pentru nivelul tisular, numeroşi factori putând influenţa difuzia antibioticului: lipo- sau hidrosolubilitatea, pH-ul, legarea de proteine etc.

Calea de administrare - în general, calea intravenoasă este de elecţie - perfuzie de antibiotic pe o durată scurtă, diluată într-un volum mic de solvent. Calea intramusculară determină o absorbţie lentă şi aleatorie, cu un nivel seric maxim tardiv şi inferior căii i.v. Administrarea locală pentru ortopedie intră în discuţie în cazul cimentului impregnat cu antibiotic şi este de largă utilizare.

În ceea ce priveşte durata profilaxiei, marea majoritate a autorilor sunt pentru o durată scurtă - 24 ore, maxim 48 ore. Di Piro (2, 3) a demonstrat pe 40 de studii clinice că doza unică poate fi la fel de activă ca şi o profilaxie de mai lungă durată; studiile sunt în favoarea acestei idei pentru chirurgia ortopedică, neurochirurgie şi chirurgia cardiacă.

Momentul administrării primei doze de antibiotic - antibioprofilaxia trebuie să debuteze anterior actului chirurgical pentru a obţine o concentraţie maximă eficace în momentul inciziei. Administrarea cu jumătate de oră înaintea inciziei, sau în momentul inducerii anesteziei, pare să fie alegerea cea mai propice (7).

Rezultatele antibioprofilaxiei corect făcute arată următoarele:

- pentru proteza totală de şold şi genunchi, incidenţa infecţiei este mai mică de 1%;
- material protetic necimentat: 3,9% în grupul cu antibioprofilaxie, faţă de 9,1% în grupul placebo, cu prezenţa de stafilococ auriu şi epidermidis în 50% din cazuri şi BGN în 40% din totalul infecţiilor. Utilizarea cimentului cu gentalină, deşi controversată, în studiul Josefsson (6) a demonstrat un beneficiu net: 0,5% infecţie faţă de 1,6% în cazul antibioprofilaxiei parenterale.

TABELUL I

Antibioprofilaxia în chirurgia ortopedică (după P. Dellamonica, E. Bernard)

Autori	Tip de profilaxie	Infecţie
Pollard Proteză totală de şold, 1979	Cefaloridină, 12 h, *versus* Cloxacilină 4 zile	2,7% 3,3%
Joseffson, Proteză totală de şold, 1983	Ciment-gentalin *versus* Oxacilin 7-14 zile	0,5% 1,6%
Baumgartner Ligamentoplastie genunchi, 1983	Ceftriaxonă 2 g doză unică *versus* Cefuroxim 1,5 g la inducţie 1,5 g 2 h după incizie 1,5 g după 8 h	6,7% 3,3%
Tengue Fractură de trohanter, 1978	Cefalotin 2 g înainte, 2 g per operator, 48 h ulterior *versus* Placebo	1,8% 16,9%
Burnett Fractură de şold, 1980	Cefalotin la 4 h, 72 h *versus* Placebo	0,7% 4,7%

Toate aceste date se constituie în argumente în favoarea unei antibioprofilaxii bine făcute în chirurgia ortopedică.

BIBLIOGRAFIE

1. Burke J.F., Preventive antibiotic management in sugery, *Ann. Rev. Med.*,1973, 24, 289-94.
2. Di Piro J.T., Bivins B.A., Reckord K.E. et al., The prophylactic use of antimicrobials in surgery, *Clin. Probl. Surg.*, 1983, 20, 69-132.
3. Di Piro J.T., Cheung R.P.F., Bowden T.A., Single dose systemic antibiotic prophylaxis of surgical wound infections, *Amer. J. Surg.*, 1986, 152, 552-9.
4. Kernoble D.S., Barg N.L., Kaiser A.B., Low level colonization of hospitalized patients with Methicillin-Resistant coagulase-Negative staphylococci and emergence of the organisms during surgical antimicrobial prophylaxis, *Antimic. Ag. Chemother.*, 1988, 32, 202-8.
5. N.A.S.N.C.R. Division of medical sciences ad hoc committee of the committee on trauma post operative wound infections, *Amer. Surg.*, 1964, 160, supp.2, 1.
6. Josefsson E.G., Prophylactic therapy in primary prosthesos of the hip. Systemic antibiotics or antibiotic containing bone ciment, *13th International Congress of Chemotherapy, Vienne, 1983.*
7. Nelson C.L., Green T.G., Porter R.A., One day versus seven days of preventive antibiotic therapy in orthopaedic surgery, *Clin. Orthop.*, 1983, 176, 258-60.

NOUTATE

ARNICA - PLANTĂ MEDICINALĂ CU TRADIŢIE ŞI VIITOR

Preparatele obţinute din florile de *Arnica* se utilizează în medicina europeană începând cu secolul al XVI-lea ; datorită faptului că acestea se administrau atât intern cât şi extern în tratamentul unei multitudini de afecţiuni, florile de *Arnică* fiind considerate un "Panacea lapsorum", remediu bun la toate bolile. Şi astăzi încă, în ţările Europei de vest, *Arnica* este una din plantele medicinale care se regăseşte în numeroase preparate industriale, dar domeniul de indicaţii s-a restrâns considerabil (aplicaţii locale în traumatisme, edeme ce însoţesc fracturile, afecţiuni reumatice musculare şi articulare, flebită, inflamaţii ale mucoaselor bucale şi faringiene). Stadiul actual al cunoştinţelor despre florile de *Arnica* ; sistematică, botanică, compoziţie chimică şi acţiune farmacologică, a fost luat în discuţie în cadrul unui workshop, desfăşurat în iulie 1999 la Düsseldorf. Astăzi, în scopuri medicinale se utilizează speciile *Arnica montana* (originară din Europa) şi *Arnica chamissonis* ssp.*foliosa* (originară din America de Nord). Principiile farmacologic active din florile de *Arnica montana* sunt lactonele sescviterpenice din grupul helenalinei şi dihidrohelenalinei, în timp ce în *Arnica chamissonis* se găsesc arnifoline, dihidroarnifoline şi chamisonolide. Acţiunea farmacologică predominantă este efectul antiflogistic. Cercetări efectuate atât *in vitro*, cât şi *in vivo* au demonstrat că sescviterpenlactonele din *Arnica* influenţează acei parametrii biochimici ce joacă un rol important în procesele inflamatoare. Helenalina, în concentraţie de 10^{-4}-10^{-7} inhibă chemotaxia şi migrarea leucocitelor, inhibă eliberarea dar şi activitatea enzimelor lizozomale. De asemenea s-a dovedit că inhibă eliberarea histaminei de către mastocite şi a serotoninei din trombocite. Cercetările cele mai recente dovedesc că atât helenalina cât şi 11a, 13-dihidrohelenalina şi esterii acestora intervin în mecanismul inflamaţiei prin inhibarea activării factorului de transcripţie NF-kB. NF-kB joacă un rol central în procesul inflamator, reglând (ca proteină ce se fixează pe ADN) exprimarea unei multitudini de gene implicate în inflamaţie. Astfel, el activează genele ce guvernează sinteza moleculelor responsabile de adeziunea celulară, pentru receptorii imunitari, proteinele fazei acute, citokinele proinflamatoare, precum şi IL-1, IL-2, IL-6, IL-8 şi a factorului de necroză tumorală (a-TNF), ca şi pentru enzimele ciclooxigenaza 2 şi NO-sintetaza. Prin procedeul numit „molecular modeling", s-a clarificat mecanismul de inhibare a NF-kB de către secviterpenlactonele menţionate. Factorul de transcripţie activat este constituit din două subunităţi : p65 şi p50. Sescviterpenlactonele acţionează direct asupra p65, astfel încât NF-kB nu se mai poate fixa pe ADN. În plus, helenalina, 11a,13 dihidrohelenalina şi chamisonolida, în concentraţii micromolare inhibă şi factorul de transcripţie NF-AT. NF-AT intervine, ca şi NF-kB în procesul inflamator participând la activarea citokinelor IL-2, IL-4, şi a a-TNF. De asemenea, lactonele sescviterpenice menţionate posedă capacitatea (în baza prezenţei în moleculă a grupărilor carbonil a, b-nesaturate) de a alchila grupările -SH ale enzimelor şi proteinelor, conform unei reacţii de tip adiţie - Michael. Aceste cercetări fundamentează ştiinţific utilizarea în terapeutică a acestei vechi plante medicinale dar, pe de altă parte structurile sescviterpenlactonice helenalină, 11a,13 dihidrohelenalină şi chamisonolid devin molecule prototip în căutarea, de către producătorii de medicamente, a unor compuşi de sinteză cu acţiune antiinflamatoare. (*Dtsch. Apoth. Ztg.*, 1999, 139(34), 3229-3232).

Anca Miron

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2000 - vol. 104, nr. 1

ARTICOLE ORIGINALE

MICRO-COGNITIVE DEFICITS IN PARKINSON'S DISEASE[*]

Felicia Ştefanache[*], A. Dumbravă[**], Rodica Prodan[***], D.I. Cuciureanu[*]
* University of Medicine and Pharmacy "Gr.T. Popa", Iaşi
Faculty of Medicine, Neurology Department
** "Al.I. Cuza" University, Iaşi
Faculty of Psychology and Education Sciences, Psychology Department
*** „Holy Trinity" Hospital, Iaşi, I Neurology Clinic

MICRO-COGNITIVE DEFICITS IN PARKINSON'S DISEASE (Abstract) : It was recently proven that the lesions of basal ganglia are accompanied by specific impairments in memory (visuospatial organization and execution). In the present study the performance of a group of 43 non-demented and non-depressive patients with Parkinson's disease on a mini-battery of visuospatial and executive tests was compared with that of a control group of 25 patients. Results show that in some patients impairment in performance on the two types of tests seem to be independent one from the other, suggesting a distinct etiological involvement of the subcortical-cortical circuits. **Key words**: BASAL GANGLIA, PARKINSON'S DISEASE, COGNITIVE DEFICITS, SUBCORTICAL-CORTICAL CIRCUITS

INTRODUCTION

Considered for over a century and a half (first described[1], in 1817, by James Parkinson in his *"Essay on Shaking Palsy"*) an exclusively motor disturbance[2], Parkinson's disease[3] seems to be accompanied - as it has become more and more obvious in the recent years (4, 5, 13) by minute psychobehavioral dysfunctions, e.g., visuospatial impairment, loss of explicit and especially implicit memory, and impairment of attention and executive functions (10).

The aim of the present study was to assess the psychobehavioral changes associated with Parkinson's disease before any global and severe impairment has emerged.

METHODS

Subjects

The cognitive performances of forty-three Parkinson's disease patients (first diagnosed at or referred to The Neurology Clinic of The *"Holy Trinity"* Hospital of Iaşi) have been contrasted with those of a control group of twenty-five sex-, age-, and education-matched healthy volunteers (Table I).

---

1. based on six observations, only three of them being patients under author's caring, two being occasionally observed on the streets of London and one "just seen at distance" (11).
2. "Involuntary tremulous motion, with lessened muscular power, in parts not in action ... with a propensity to bend the trunk forward, and to pass from a walking to a running pace, the senses and intellect being uninjured ..." (9).
3. the eponim has been introduced by J.-M. Charcot, in 1864, forty years after Parkinson's death

[*] Some data in the present paper have been reported at *The XXIInd National Conference of the Romanian Society of Neurology*, Bucharest, May 1998.

A.Dumbravă, Universitatea *"Al.I.Cuza"*, Catedra de Psihologie, B-dul Copou 11, Iaşi.

TABLE I
Psycho-demographic parameters of the investigated subjects

	Patient group [43]	Control group [25]
sex (B/F)	30 / 13	17 / 8
age (mean ± SD) [years]*	65,6 ± 5,7	64,3 ± 3,9
Education (mean ± SD) [years]*	7,4 ± 3,2	8,2 ± 2,3
WAIS IQ (mean ± SD)*	96,3 ± 12,7	104,6 ± 13,1
BDI Q (mean ± SD)*	8,7 ± 2,1	5,9 ± 3,2

* overall values for each group, no matter of sex (as sex differences were insignificant)
[WAIS = *Wechsler Intelligence Scale for Adults*; BDI = *Beck Depression Inventory*]
[IQ = intelligence quotient; Q = quotient]

ASSESSMENT

Line Orientation Test (part of Benton's neuropsychologic battery (2) assesses the capacity of visuospatial evaluation of the relative angular direction of lines. *Road Map Test* (8) estimates the mental spatial imagery under the ecological conditions of orientation on an artificial city map. *Corsi's Block Tapping Test* (7) quantifies the parameters of non-verbal visual (visual-kinetic) memory for reproduction of a given set of standard movements. *Wisconsin Card Sorting Test* has been initially conceived (3) as a modality to explore the fluidity and plasticity of thought, the latter proving to be very sensitive and specific in the detection of frontal lobe lesions (6); basically, the subject is asked to acquire and properly change - by integrating the feed-backs received from the examiner - the proper answering rules. The *Tower of Hanoi Test* (14) involves the conceptual solving of a problem requiring spatial configuration changes (by specific rules) of several disks in order to achieve some given structures.

RESULTS

I. The global quantitative analysis of psychometric test performance showed a significant ($p < 0.02$) decrease in the correct responses and a relevant ($p < 0.01$) increase in the total number of errors as in patients compared with controls on both visuospatial and executive tasks. Although administered in a clinical manner (subjects have not been asked to perform the test against time), the time required for test solving proved to be a good indirect indicator of the extension of hesitations and confusion in task solving processes in Parkinson's disease patients independently of their motor output disturbance ($p<0.000$ compared to controls) The impairment of visuo-mnesic performance was also more important in Parkinson's, disease patients (mean mnesic volume of 3.4 items compared with (5.7 items in controls).

---

(14). for The *Tower of Hanoi Test* the patient was asked just to verbalize the sequence of movements considered to be the proper solution and the examiner was the one who practically performed the movements.

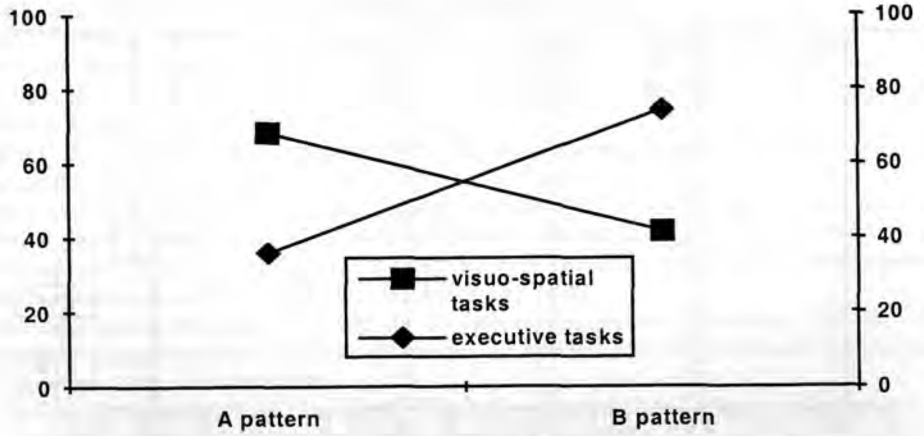


Fig. 1. Performances of different groups of Parkinson's disease patients

II. The detailed qualitative analysis of the results permitted some conclusions.

II.1. Several patients (13) showed much significant impairments of performances for visuospatial tasks accompanied by a minor alteration of executive functions. The opposite pattern was encountered in other 19 patients. The remainder of 11 patients equally showed low levels of performance when compared with the controls in both test types. Thus, it seems that three different patterns of progressive psychopathological dissolution might be encountered in Parkinson's disease (Fig. 1): *A*. dominant pathological involvement of subcortical-parietal projections, responsible for visuospatial functions; *B*. dominant pathological alterations of subcortical-frontal projections, responsible for executive functions; and *C*. overall disturbances of both mentioned subcortical-cortical circuits previously (the classical model).

II.2 Five patients presenting significant lateralization of the symptoms (3 with left dominance and 2 with right dominance) seemed to additionally show an important level of lateralization for psychometric performances, especially for visuospatial tasks; the still reduced number of such patients did not allow us to conclude on a specific pattern of performances in their case.

II.3. The level of psychometric performance could not be correlated with either the nature and duration of drug therapy or its efficacy on neurological symptoms in any timepoint of disease evolution.

COMMENTS

The results of the present study support several findings on the pathological involvement of subcortical-cortical circuits in Parkinson's disease (4, 5, 13). Moreover, based on a classical double dissociation, they suggest the disjunction of the subcortical-frontal disturbances from the subcortical-parietal ones.

Several aspects associated with the neuroanatomical-neuropsychological correlations might come into discussion:

a. the alteration of nigro-striatal pathway seems to play a restricted role as proved by the neuropsychological assessment of patients with MPTP-induced parkinsonism (MPTP=metyl-phenyl-tetrahydro-pirydin) (12);

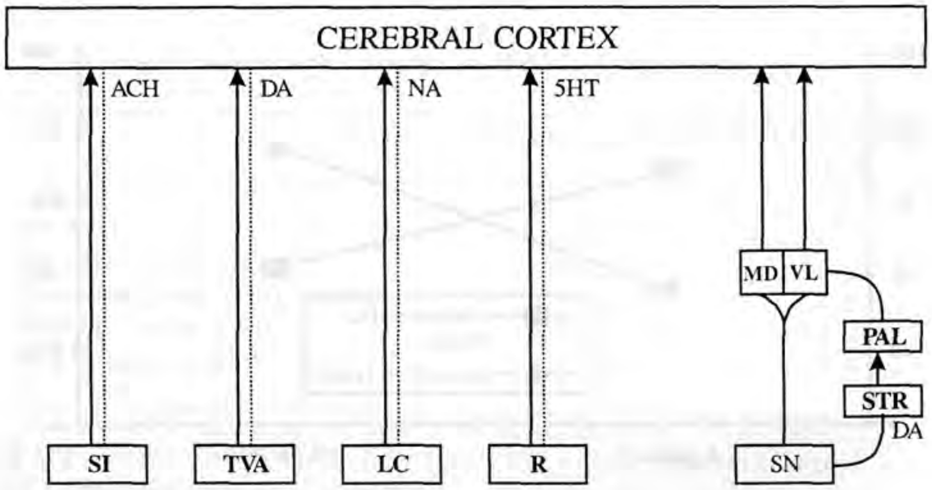


Fig. 2. Alterations of the neuronal systems in Parkinson's disease (*after* Agid et al., 1987) (1) ACH = acetylcholine ; DA = dopamine ; 5HT = serotonine ; LC = *locus coeruleus* ; MD = dorso-median thalamic nucleus ; NA = noradrenaline ; PAL = *globus pallidus* ; R = rapheus nuclei ; SI = *substantia innominata* ; SN = *substantia nigra* ; STR = striatum ; TVA = tegmento-ventralis area ; VL = ventro-lateral thalamic nucleus

b. the partial dysfunction of the four other subcortical-cortical systems (Fig. 2.) contributes to minute intellectual impairment when a given threshold of neuronal population depletion is reached in one or, more likely, several of them ; the destruction of noradrenergic and serotoninergic systems might play a specific role in depression (as neurons have abundant projections in the limbic regions) ; the alterations in the ascending cholinergic system (innominato-cortical and septo-hippocampal) might be responsible for mnesic dysfunctions ;

c. the global undifferentiated neuronal depletion of the cerebral cortex (sometimes associated with senile plaques and neurofibrillary degeneration) results in typical Parkinson's disease dementia.

Thus, it is very likely that the neuropsychological picture of Parkinson's disease is the result of the pathological involvement - only arbitrarily correlated - of basal ganglia (responsible for motor symptoms) and their projections to frontal (leading to alterations of executive functions), parietal (generating visuospatial impairment), and cingulate (responsible for affective dysfunction) cortices.

REFERENCES

1. Agid Y., Javoy-Agid F., Ruberg M., *Biochemistry of neurotransmitters in Parkinson's disease*, in Marsden C.D., Fahn S. (eds.), *Movement Disorders*, vol. 2, London, UK, Butterworth, 1987.
2. Benton A.L., Hamsher K. de S., Spreen O., *Contributions to Neuropsychological Assessment*, New York, NY, USA, Oxford University Press, 1983.
3. Berg E.A.A., A simple objective test for measuring flexibility in thinking, *J. Gen. Psychol.*, 1948, 39, 15-22.
4. Boller F., Passafiume D., Keefe N.C., Morrow L., Kim Y., Visuospatial impairment in Parkinson's disease, *Arch. Neurol.*, 1984, 41, 485-490.

5. Guillard A., Fenellon G., Mahieux F., Les alterations cognitives au cours de la maladie de Parkinson, *Revue de Néurologie*, 1991, 147, 337-355.
6. Heaton R.K., Chelune G.J., Talley J.L., Kay G.G., Curtiss G., *Wisconsin Card Sorting Test Manual. Revised and Expanded*, Odessa, FL, USA, Psychological Assessment Resources, 1993.
7. Milner B., Interhemispheric differences in the localisation of psychological processes in man, *British Medical Bulletin*, 1971, 27, 272-277.
8. Money J., *A Standardised Road Map Test of Direction Sense. Manual*, San Rafael, CA, USA, Academic Therapy Publications, 1976.
9. Parkinson J., *An Essay on the Shacking Palsy*, London, UK, Sherwood, Neely and Jones, 1817.
10. Pillon B., Agid Y., Dubois B., Rolul ganglionilor bazali în organizarea cognitivă şi comportamentală, în Botez M.I. (ed.), *Neuropsihologie clinică şi neurologia comportamentului*, Romanian translation, Bucureşti, RO, Ed. Medicală, 1996.
11. Pollitt N., James Parkinson, The man and the disease, *Documenta Ciba-Geigy*, 1996, III, 15.
12. Stern Y., Langston J.W., Intellectual changes in patients with MPTP-induced parkinsonism, *Neurology*, 1985, 35, 1506-1509.
13. Taylor A.E., Sain-Cyr J.A., Lang A.E., Frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease : The cortical focus of neostriatal outflow, *Brain*, 1986, 109, 845-883.
14. Zomeren A.H. van, Brouwer W.H., Assessment of attention, in Crawford J.R., Parker D.M., McKinlay W.W. (eds.), *A Handbook of Neuropsychological Assessment*, Hove, UK, Lawrence Erlbaum, 1992.

NOUTATE

NEUROTRANSMISIA NON-SINAPTICĂ DIFUZĂ

Neurotransmisia non-sinaptică difuză a fost numită de Zoli şi colab. „volume transmision" şi ea implică mai multe modalităţi de comunicare interneuronală, inclusiv cele de tip paracrin şi endocrin. Se caracterizează prin : absenţa contactului sinaptic, lipsa unei localizări precise, a moleculelor care conţin informaţia şi a receptorilor respectivi, difuzia neurotransmiţătorului în mediul extracelular, concentraţii scăzute de neuromodulator la locul de cuplare, întârzierea răspunsului electrofiziologic. În ultimul timp s-a demonstrat, inclusiv în laboratorul autorilor, că o parte din sistemele monoaminergice şi colinergice sunt organizate într-o manieră non-sinaptică. De exemplu, în măduva spinării axonii tracturilor descendente serotoninergice stabilesc contacte non-sinaptice în cornul dorsal şi sinaptice în cornul ventral, fapt confirmat de experimentele *in vivo*. Acelaşi lucru pare să fie valabil şi pentru substanţa P la nivelul cornului dorsal la şobolan, unde există o distanţă foarte mare între ţinta neuromodulatorului şi locul de eliberare. Celulele gliale ar putea fi implicate în acest tip de transport paracrin. Acest tip de neurotransmisie difuză reprezintă un sistem important de conservare a energiei la nivelul encefalului şi se presupune că ea devine eficientă în cazul reparării leziunilor neurodegenerative sau traumatice. Autorii concluzionează că este fundamental ca membrii comunităţii neuroştiinţifice (neuroanatomişti, neurofiziologi, neurofarmacologi şi biofizicieni) să elaboreze concepte comune care să definească acest nou tip de neurotransmisie. (Rider J.L., Privat A., *Trends Neurosci*, 2000, 23, 2, 58-59).

Georgiana Roxana Tauşer

NOUTĂŢI

CHEMOKINELE ÎN SNC : MEDIATORI PLURIFUNCŢIONALI

Cercetările din „decada creierului” au adus în prim-plan chemokinele ca molecule-pivot, atât în transmiterea informaţiei, cât şi în schimburile metabolice. Tot mai multe date demonstrează implicarea lor şi a receptorilor acestora ca molecule plurifuncţionale, cu un impact semnificativ la nivelul sistemului nervos central. Iniţial, aceste molecule fuseseră implicate în semnalarea declanşării procesului de boală, în special în afecţiunile neuroinflamatorii, dar şi în cele ischemice, de la scleroza multiplă şi encefalopatia HIV, până la accidentul hemoragic. Studii recente completează datele care atestă faptul că, în afara *rolului în stările patologice*, chemokinele au şi o participare importantă în comunicarea neuronală, atât în timpul ontogenezei pre şi postnatale, cât şi în sistemul nervos central normal al adultului. De exemplu, factorul 1, derivat al celulelor stromale, care se sintetizează în stratul neuroblaştilor primari ai creierului fetal, reglează migrarea neuroblaştilor care vor forma stratul granular al scoarţei cerebeloase. Alte chemokine sunt capabile să regleze direct organizarea căilor de transmitere a informaţiei în care sunt implicate mai multe niveluri celulare, de la simpla transmisie sinaptică până la definitivarea marilor sisteme aferente şi eferente. Prezentând clasificarea chemokinelor şi, în paralel, cea a receptorilor cunoscuţi până astăzi, autorii sugerează posibilitatea utilizării acestora ca ţinte pentru intervenţia terapeutică în bolile sistemului nervos central prin dezvoltarea şi aplicarea unor strategii farmacologice capabile să manipuleze interacţiunile chemokină ligand-receptor în creierul normal. Rata descoperirilor în acest domeniu este impresionantă, orice noutate fiind înscrisă automat în următorul website http :// cytokine.medic.kumamoto-u.ac.jp/CFC/CK/chemokine.html. (Asensio Valerie C., Campbell Iain L., *Trends Neurosci*, 1999, 22, 11, 504-512).

Georgiana Roxana Tauşer

ROLUL PARACRIN AL ANIONULUI SUPEROXID ADVENTICEAL ÎN MEDIEREA TONUSULUI SPONTAN AL AORTEI DE ŞOBOLAN IZOLATE ÎN HIPERTENSIUNEA INDUSĂ DE ANGIOTENSINA II

Tonusul miogen al arterelor de rezistenţă normale este un mecanism de autoreglare a fluxului sangvin în funcţie de presiunea transmurală. În condiţii hipertensive, observarea unui tonus contractil spontan al acestor artere, *in vitro*, a fost pusă pe seama unei presiuni transmurale crescute *in vivo*. Recent, un tonus contractil spontan a fost descris însă pentru artere mari izolate de la animale hipertensive. Wang şi col. (1999) fundamentează această observaţie, utilizând modelul clasic al vasului izolat. Tonusului contractil spontan, cu componentă oscilatorie (3-6/min) i se descrie o amplitudine de 50% din contracţia potasică. Este rezultatul unui mecanism activ, deoarece este inhibat de vasorelaxante ca papaverina sau nitroprusiatul. Comparativ cu lipsa oricărui tonus spontan la şobolanii normali faţă de hipertensivi, starea de contracţie observată este asociată *condiţiilor de hipertensiune*. Tonusul contractil spontan este abolit de administrarea unui scavenger al O_2^- (SOD), iar studiul histochimic arată o creştere a sintezei de anion superoxid în adventice la şobolanii trataţi cronic cu angiotensina II faţă de martori. Aceste date, precum şi incapacitatea SOD de a aboli tonusul spontan al arterelor dezendotelizate sau tratate cu NAME (inhibitor al nitric oxid sintetazei), sugerează implicarea unui mecanism paracrin prin care adventicea participă la reglarea tonusului vascular în condiţii de hipertensiune. Mecanismul intim al acestei semnalizări paracrine este reprezentat de interacţiunea dintre O_2^- în cantitate crescută şi NO produs endotelial, cu scăderea biodisponibilităţii acestuia din urmă. (Wang H.D., Hope S., Du Y., Quinn M., Cayatte A., Pagano P., Cohen R., *Hypertension*, 1999, 33, 1225-1232).

Radu Iliescu

EFECTELE EXERCIŢIULUI FIZIC ÎN REABILITAREA BOLNAVILOR CU INFARCT MIOCARDIC

F. Mitu*, Magda Mitu, G.I. Pandele***
*Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa” Iaşi,
Facultatea de Medicină
**Spitalul Clinic de Recuperare Iaşi
Clinica a IV-a Medicală

EFFECTS OF PHYSICAL EXERCISE IN THE REHABILITATION OF PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION (Abstract) : The concept of comprehensive rehabilitation after myocardial infarction includes physical rehabilitation and one of its main purposes is the achievement of a better functional capacity without the alteration of left ventricular performance. **The objective** of the study was to analyse the effects of supervised physical training upon some exercise parameters in patients with chronic myocardial infarction. **Methods**. The study included 108 patients with chronic myocardial infarction, without symptoms or signs of cardiac failure and ejection fraction above 40%. The results of exercise testing at the ergometric bicycle served as an index for maximal functional capacity. The physical training included exercise at the bicycle at about 60-80% of the maximal level. The programme was continued for at least three times a week during a period of follow-up of 37+/-30 months. **Results** : the heart rate was lower at the maximal level (from 108 to 93 beats/min, p=0.006), without significant changes of the rest cardiac rate (80 vs 74 beats/min). The length of time of the training at the submaximal level raised from 24+/-9 min to 30+/-10 min (p=0.02). VO2max was better at both groups with anterior infarction (from 10.6 to 12.9ml/kg/min, p=0.01) and inferior infarction (from 9.8 to 13.3ml/kg/min, p=0.01). Side effects of the training appeared at 7% and were minor : angina, dispnoea, isolated premature ventricular beats, transient ischemia. Most of the patients (90%) appreciated their condition as good or very good. **Conclusions**. Physical exercise improved functional capacity after myocardial infarction. The physical training has been assessed as beneficial by the patients. The side effects were minor.

Key words : REHABILITATION, PHYSICAL TRAINING, MYOCARDICAL INFARCTION

Conceptul modern al recuperării comprehensive după infarct miocardic include în mod necesar reabilitarea fizică alături de terapia medicamentoasă şi de măsurile de corecţie a factorilor de risc cardio-vascular. Mobilizarea pacienţilor are loc încă de la sfârşitul fazei acute, dar programul propriu-zis de recuperare începe în faza a doua, după testarea prealabilă a capacităţii de efort (1,2).

Exerciţiul fizic are drept scop realizarea unui randament cardio-vascular crescut, cu micşorarea gradului de solicitare a cordului la un efort fizic ; creşterea capacităţii de efort a organismului, obţinerea unor efecte psihologice favorabile. Toate aceste obiective vor conduce, în final, la posibilitatea reluării activităţii profesionale şi cotidiene a pacienţilor cu infarct miocardic necomplicat (3,4).

Obiectivul studiului a fost urmărirea evoluţiei unor indici de efort, consecutiv antrenamentului fizic supravegheat, la bolnavi cu infarct miocardic cronic în fazele II şi III ale recuperării.

MATERIAL ŞI METODĂ

Au fost incluşi în studiu 108 bolnavi cu infarct miocardic cronic, cu vârsta medie 51,4+/-8,5 ani, majoritatea între 30 - 60 ani. Au predominat sexul masculin (96%) şi cei din mediul urban (88%). Au fost selectaţi pacienţi fără alterarea funcţiei ventriculare stângi, cu fracţie de ejecţie peste 40%.

Un procent semnificativ a evoluat cu angor postinfarct (43%), mai puţini (5%) cu dispnee de efort.

Aproximativ 2/3 (69%) au realizat efort maximal sau submaximal la testarea la cicloergometru. La 17 pacienţi testul a fost oprit înaintea atingerii frecvenţei cardiace maxime (FCmax) datorită apariţiei simptomelor cardiace (angină, palpitaţii, dispnee), iar la alţi 16 bolnavi oprirea a fost determinată de simptome necardiace (oboseală, claudicaţie etc.).

Pacienţilor li s-a completat o fişă de antrenament care a cuprins: datele generale, parametrii de repaus (FC, TA), indicatorii de efort maxim şi din cursul fazei de recuperare (FC, TA, lucrul mecanic, ITT), tipurile de antrenament efectuate: relaxare, mobilitate articulară, tonifiere musculară, gimnastică respiratorie, antrenament de rezistenţă.

Metodologia antrenamentului fizic. Şedinţa de antrenament începe cu exerciţii de încălzire şi exerciţii respiratorii, pe o perioadă de 10-15 minute. Urmează perioada de antrenament de rezistenţă, preponderent la cicloergometru, la o încărcare mecanică care să realizeze un nivel de efort de 70-80% din FCmax obţinută la testarea de efort. Se preferă antrenamentul continuu. Durata acestuia este de 10-15 min. Se continuă apoi cu exerciţii de mobilitate articulară şi respiratorii în perioada de revenire, astfel încât recuperarea să se producă treptat. Durata totală a unei şedinţe de antrenament este de 30-45 min, iar numărul de şedinţe de 3-4/săptămână.

Analiza statistică a folosit programele FoxPro şi EPI/INFO v.6. Au fost calculate mediile şi deviaţiile standard; pentru testarea semnificaţiei diferenţei între două frecvenţe a fost utilizat testul chi pătrat; penru testarea semnificaţiei diferenţei între două valori medii a fost utilizat testul t Student.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Pentru obţinerea efectelor de antrenament asupra aparatului cardio-vascular este necesară o anumită doză de efort. Se consideră optimă o intensitate a efortului care să corespundă unui procent de 60-80% din intensitatea efortului maxim tolerat, realizând o solicitare a cordului de minim 130 bătăi/min la pacienţi sub 50 ani şi de minim 180 - vârsta (ani) la cei peste 50 ani.

Analiza treptelor de efort realizate în cursul antrenamentului arată că prima treaptă de efort de 25 W a fost atinsă de toţi pacienţii, iar 30% au reuşit să atingă 50 şi 75 W (Tabelul I).

TABELUL I

Toleranţa la antrenament a lotului studiat

Pacienţi	Trepte de efort		
	25W	50W	75W
Nr. total	108	32	4
Bărbaţi	104	32	4
Femei	4	-	-

Frecvenţa cardiacă. Analiza evoluţiei FC consecutiv exerciţiului fizic arată următoarele: FC în repaus a diminuat după antrenament (74+/-8/min) în comparaţie cu cea iniţială (80+/-10/min), cu un grad de semnificaţie statistică de 0,03. În cursul perioadei de efort de vârf FC a scăzut la ambele trepte de încărcătură mecanică; astfel, la 25 W, a diminuat de la 104+/-11/min la 91+/-11/min (p=0,002), iar la 50 W de la 110+/-16/min la 95+/-13/min (p=0,005). Analiza globală a FC maxime la efort arată o scădere cu aproximativ 15/min, de la 108+/-15/min la 93+/-11/min (p=0,006). Reducerea cu 10-15% a FC consecutiv antrenamentului fizic moderat indică o adaptare mai bună la efort. Frecvenţa cardiacă, la control, nu a suferit variaţii semnificative în perioada de recuperare postefort (Fig.1).

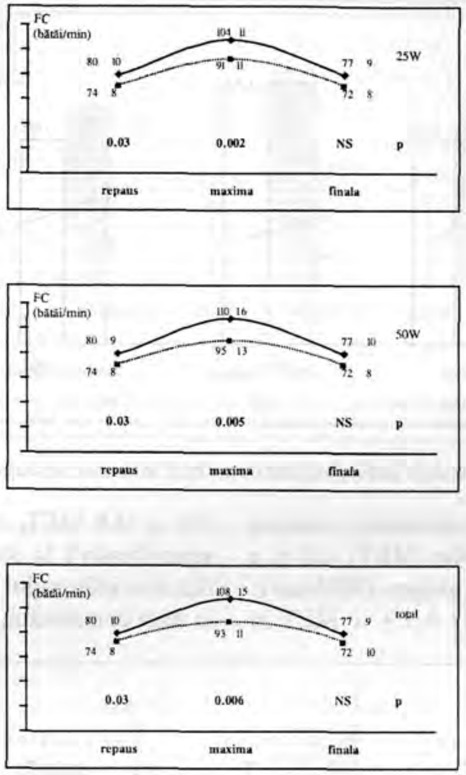


Fig. 1. Frecvenţa cardiacă iniţială, maximă şi finală înainte şi după antrenamentul fizic

Tensiunea arterială sistolică a rămas relativ constantă în evoluţie, atât la 25 W, 50 W, cât şi la 10 min după antrenament (Fig. 2).

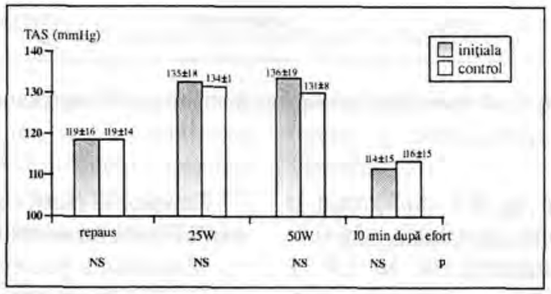


Fig. 2. Tensiunea arterială iniţială, maximă şi postefort înainte şi după antrenamentul fizic

Indicele tensiune-timp (ITT=TASxFC) suferă o scădere semnificativă a valorii la control, de la 14800±3300 la 13700±2900 (p=0,04). Studiul variaţiei ITT pe grupe de localizări ale infarctului (anterioară şi inferioară) nu relevă diferenţe semnificative. Diminuarea ITT are loc în principal pe seama scăderii FC (Fig.3).

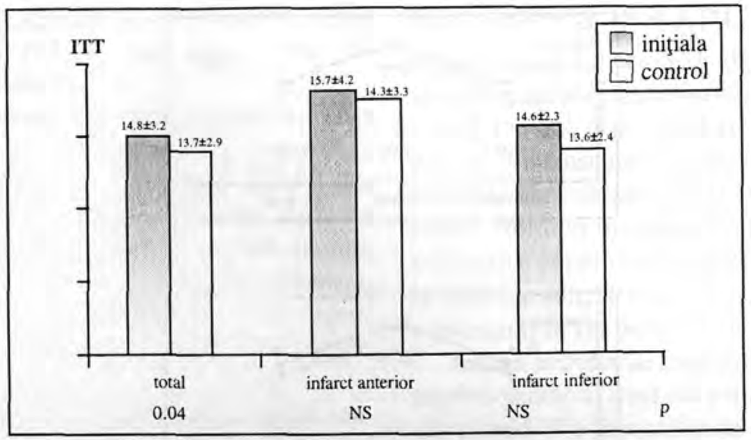


Fig. 3. Variaţia indicelui tensiune-timp în cursul antrenamentului

Antrenamentul fizic realizează o creştere a **echivalentului metabolic** (MET), cât şi a **consumului maxim de oxigen** (VO2max). Astfel, MET creşte de la 3,1± 1 MET la 3,5 ± 0,8 MET, cu p=0,03, fără variaţie semnificativă la studiul pe grupe de localizare a infarctului (Fig.4). VO2max creşte la data controlului, atât la grupul cu infarct anterior (de la 10,6 ± 2,9 ml/kg/min la 12,9 ± 2,9 ml/kg/min, p=0,01), cât şi la grupul cu infarct inferior (de la 9,8 ± 3,2 ml/kg/min la 13,3 ± 5,0 mlkg/min, p=0,01) (Fig.5).

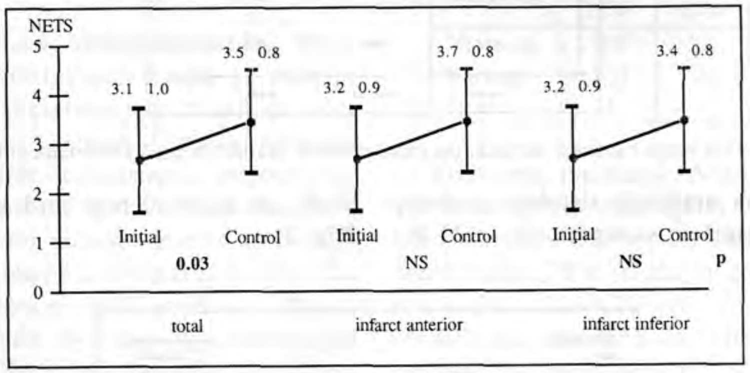


Fig. 4. Evoluţia echivalentului metabolic în cursul antrenamentului

Durata antrenamentului a crescut la prima treaptă de efort, de la 19 ± 10 min la 22 ± 9 min, dar semnificaţia statistică a fost evidentă la nivelul de 50 W: de la 24±9 min. la 30± 10 min (p=0,02) (Fig. 6).

Simptome clinice şi efecte secundare în cursul antrenamentului fizic.

Majoritatea pacienţilor au tolerat foarte bine şedinţele de anternament. Simptomele apărute în cursul antrenamentului au fost: angor (4/108 pacienţi - 4%), palpitaţii (1/108 pacienţi - 1%), vertij (2/108 pacienţi - 2%), dispnee (3/108 pacienţi - 3%). Ele au apărut izolat şi s-au remis spontan la întreruperea efortului. Nu au fost complicaţii majore la sfârşitul perioadei de urmărire, 90% au apreciat starea lor ca bună sau foarte bună după antrenament, datorită ameliorării capacităţii de efort, diminuării anxietăţii şi simptomelor legate de efotul fizic (Tabelul II).

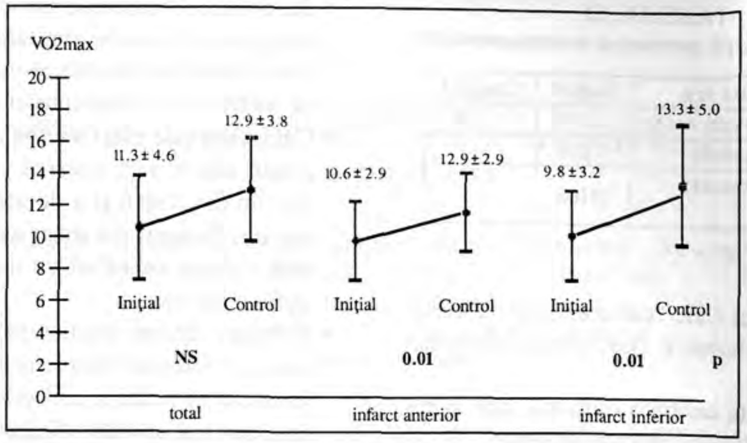


Fig. 5. Evoluţia consumului maxim de oxigen în cursul antrenamentului

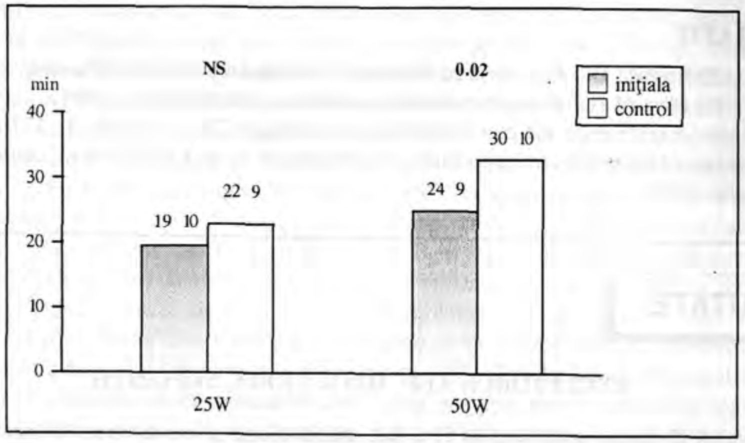


Fig. 6. Durata medie a şedinţelor de antrenament

Iniţial, 20 pacienţi (19%) au prezentat o serie de modificări ecg la şedinţele de antrenament: extrasistole ventriculare (16/108 - 15%). Extrasistole atriale (1/108 - 1%), ischemie anterioară reversibilă (3/108 - 3%). Urmărirea ecg a arătat diminuarea frecvenţei acestora: numai la 4 pacienţi au persistat modificări ecg de tipul ESV. Nu au existat tulburări majore de ritm sau de conducere în cursul şedinţelor de antrenament (Tabelul III).

TABELUL II

Simptome clinice în cursul şedinţelor de antrenament

Simptome	**Nr. pacienţi**
Angor	4/108
Palpitaţii	1/108
Vertij	2/108
Dispnee	3/108

TABELUL III
Modificări ecg pe parcursul antrenamentului

Modificări ecg	Iniţial	Control
Extrasistole ventriculare	16/108	4/108
Extrasistole atriale	1/108	-
Ischemie anterioară reversibilă	3/108	-

CONCLUZII

Antrenamentul fizic realizează efecte benefice certe la bolnavii postinfarct miocardic necomplicat.

- Frecvenţa cardiacă diminuă, atât în repaus, cât şi la efortul maxim.
- Scad lucrul mecanic şi cheltuielile energetice la nivele similare de efort, efect relevat de diminuarea indicelui tensiune-timp şi echivalentului metabolic.
- Capacitatea de efort maxim creşte, fapt tradus clinic prin mărirea consumului maxim de oxigen şi a duratei efortului maxim. Pacienţii pot atinge astfel niveluri mai ridicate de effort cu cosum energetic mi redus.
- Calitatea vieţii se ameliorează prin diminuarea incidenţei simptomelor cardiace în cursul efortului şi creşterea încrederii în a efectua activităţi fizice zilnice.

BIBILOGRAFIE

1. Branea I., Zdernghea D., *Recuperarea bolnavilor cardiovasculari*, Ed. Clusium, 1995.
2. Broustet J.P., Douard H., *Readaptation des coronariens*, Medicorama, 1995.
3. Hartley L.H., Exercise for the cardiac patient, *Cardiology Clinics*, 1993, 11, 277-84.
4. ***Reabilitarea bolnavilor cardiovasculari. Ghid elaborat la al XXXVII-lea Congres Naţional de Cardiologie, 1998.

NOUTATE

RECEPTORUL AT2 : DATE, MODĂ, SUPOZIŢII

Receptorul AT2 pentru angiotensina II a fost recent clonat şi caracterizat farmacologic, dar rolul său este încă controversat. Făcând parte din superfamilia receptorilor cuplaţi cu proteine G, AT2 îşi exercită funcţiile prin intermediul mai multor căi de transducţie : activarea canalelor de K^+, activarea unei fosfotirozin-fosfataze, ca şi activarea unei fosfataze a MAP kinazei (MKP-1) sau a unei tirozin fosfataze (SHP-1) implicate în întreruperea transducţiei semnalului factorilor de creştere. Stimularea AT2 de către angiotensina II inhibă sinteza de ADN mediată de AT1 în celulele endoteliale şi fibroblaşti şi induce apoptoza. AT2 are un rol în reglarea presiunii arteriale, supraexprimarea sa fiind asociată cu o scădere a rezistenţei periferice şi cu un efect cronotrop negativ. Activarea AT2 determină creşterea cGMP prin producerea crescută de NO, bradikinină şi $PGF_{2\alpha}$. Administrarea cronică de antagonişti AT1 la şobolani hipertensivi spontan determină o scădere a hipertrofiei vasculare şi cardiace, cu o creştere a ratei apoptozei. Deoarece antagonizarea AT1 se asociază cu o creştere a activităţii reninice a plasmei şi a nivelului seric de angiotensină II, se pare că aceste efecte sunt mediate de activarea AT2. O creştere a expresiei AT2 a fost semnalată, pe lângă insuficienţa cardiacă, şi în cazul infarctului miocardic sau leziunilor vasculare, sugerând un rol al acestui receptor în procesul de vindecare. (de Gasparo M., Siragy H.M., *Regulatory Peptides,* 1999, 81, 11-24).

Radu Iliescu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2000 - vol. 104, nr. 1

EFECTUL „TRACKING" - METODĂ DE PREDICŢIE A TENSIUNII ARTERIALE LA ADOLESCENT

Doina Felea*, Silvia Mătăsaru*, A.G.Dimitriu, Adriana Cosmescu*, Roxana Varvara***
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
* Disciplina de Medicină Internă Ambulator Pediatrie
** Clinica I Pediatrie

THE TRACKING EFFECT - METHOD OF PREDICTING OF THE ARTERIAL BLOOD PRESSURE IN ADOLESCENTS (Abstract): Blood pressure trends to develop simultaneously with its basic level established in childhood, being noticed that blood pressure remain almost at the level of the same percentile in various ages. Blood pressure measurements where done in 1068 pupils ranged from 10-16 years (I-st group). Among these, there where re-examined 955 pupils after a period of 4-7 years (II-nd group). For this trial we used : 1) the correlation method ; 2) calculation of the regression coefficients ; 3) calculation of the statistical distribution quartiles for systolic pressure (SBP) and for diastolic pressure (DBP). The correlation coefficients of SBP1 and SBP2 ranged from 0,38-0,44 for the entire group, from 0,28-0,35 for boys, and from 0,39-0,48 for girls. The correlation coefficients of DBP1 and DBP2 ranged from 0,29-0,35 for the entire group, from 0,20-0,30 for boys, and from 0,28-0,38 for girls (except the 19 aged with an insignificant correlation coefficient). The evaluation of the statistical quartiles distribution (q) revealed that 36,3-86,6% of the pupils included in q4 (which contain the highest blood pressure levels of the control group) remained in the same quartile, 25-83,3% of the pupils included in q1 (which contain the lowest blood pressure levels of the group) remained in the same quartile. **Conclusions** : The results varied according to age and period of re-examination, being not possible to establish a significant interference of these variables on the „tracking" effect. The regression equation for SBP and DBP are significant for all ages (except the 19-s) and can be used for predictive purpose. High blood pressure in childhood may be a prediction factor for adult hypertension.

Key words : ARTERIAL BLOOD PRESSURE, ADOLESCENT, TRACKING.

Tensiunea arterială (TA) are tendinţa de a evolua paralel cu nivelul său de bază stabilit în copilărie. Astfel un copil ce are o TA situată în percentilii superiori de distribuţie a TA la vârstă mică are tendinţa de a menţine acest nivel al TA la vârsta de adolescent şi adult (3, 4, 5). Acest fenomen numit „tracking" are o valoare deosebită întrucât poate explica predicţia unei viitoare HTA printr-o valoare mare a TA obţinută în copilărie (4, 6, 7).

MATERIAL ŞI METODĂ

A fost măsurată TA la 1068 elevi în vârstă de 10-16 ani din municipiul Iaşi. Măsurarea TA s-a efectuat în condiţiile sălii de clasă sau a cabinetului medical şcolar folosind fie metoda ascultatorie utilizând tensiometru aneroid fie metoda automată a determinării TA şi pulsului folosind aparatul BEURER BODY FIT-BLUTDRUCK-COMPUTER. Aceşti elevi au alcătuit lotul I de studiu. Din acest lot au fost reexaminaţi 955 de elevi după un interval de 4 - 7 ani, alcătuind lotul II de studiu.

Efectul „tracking” a fost demonstrat prin:

- metoda corelaţiilor (determinarea coeficienţilor de corelaţie pentru tensiunea arterială sistolică (TAS) şi tensiunea arterială diastolică (TAD) în cele două loturi.
- calculul coeficienţilor de regresie.
- calculul quartilelor distribuţiei statistice pentru TAS şi TAD în cele două loturi.

REZULTATE

Studiul corelaţiei şi a regresiei s-a efectuat global pentru întregul lot de 955 de elevi folosindu-se valorile TAS1 şi TAD1 (tensiunea arterială sistolică şi respectiv tensiunea arterială diastolică obţinute la prima determinare) şi respectiv TAS2 şi TAD2 (tensiunea arterială sistolică şi respectiv tensiunea arterială diastolică obţinute la a II-a determinare) precum şi diferenţiat pe cele 2 sexe.

TABEL I

Analiza de corelaţie şi regresie între TAS1-TAS2 (lotul I - lotul II)

Vârsta	Term. const.	Test T pt. term.const.		Coef.de regresie	Test T pt. coef. de regresie		Testul F		Coeficienţi de corelaţie	
		T	P	TAS1	T	P	F	P	R	P
16 ani	71,34	0,32	0,00	0,48	5,61	0,00	31,41	0,00	0,40	0,00
17 ani	84,12	19,51	0,00	0,37	8,82	0,00	77,71	0,00	0,43	0,00
18 ani	90,21	24,69	0,00	0,30	8,59	0,00	73,71	0,00	0,44	0,00
19 ani	89,40	13,01	0,00	0,30	4,83	0,00	23,33	0,00	0,38	0,00

Se observă din studiul corelaţiei între cele 2 valori (TAS1 şi TAS2) valori semnificative în privinţa efectului tracking pentru întreg lotul de studiu 16-19 ani. Coeficienţii de corelaţie cuprinşi între 0,38-0,44 sunt semnificativi la un prag sub 0,01. Aceasta arată că tensiuni în zona superioară de la vârsta 16-19 ani se observă în medie, la cei care în urmă cu 4-5 ani aveau de asemenea tensiuni în zona superioară măsurată.

Ecuaţiile de regresie sunt (fapt dovedit de valorile foarte ridicate ale statisticii F: 23,3 la 77,7) o bună modelare a evoluţiei valorilor TAS peste o perioadă de circa 5 ani.

$\text{TAS}_{16\ \text{ani}} = 71,34 + 0,48'\text{TAS1}$

$\text{TAS}_{17\ \text{ani}} = 84,12 + 0,37'\text{TAS1}$

$\text{TAS}_{18\ \text{ani}} = 90,21 + 0,30'\text{TAS1}$

$\text{TAS}_{19\ \text{ani}} = 89,40 + 0,30'\text{TAS1}$

Ultimele două ecuaţii arată o tendinţă de stabilizare a comportării variabilei TAS după 18-19 ani.

TABEL II

Analiza de corelaţie şi regresie TAS1-TAS2 (lotul I - lotul II) (băieţi)

Vârsta	Term. const.	Test T pt. term.const.		Coef.de regresie	Test T pt. coef. de regresie		Testul F		Coeficienţi de corelaţie	
		T	P	TAS1	T	P	F	P	R	P
16 ani	77,71	6,32	0,00	0,42	3,46	0,00	11,97	0,00	0,35	0,00
17 ani	80,16	13,13	0,00	0,41	6,88	0,00	47,38	0,00	0,49	0,00
18 ani	94,19	16,84	0,00	0,27	5,13	0,00	26,28	0,00	0,40	0,00
19 ani	98,51	7,77	0,00	0,23	1,98	0,53	3,92	0,05	0,28	0,03

TABEL III

Analiza de corelaţie şi regresie TAS1-TAS2 (lotul I - lotul II) (fete)

Vârsta	Term. const.	Test T pt. term.const.		Coef.de regresie	Test T pt.coef. de regresie		Testul F		Coeficienţi de corelaţie	
		T	P	TAS1	T	P	F	P	R	P
16 ani	65,53	5,42	0,00	0,53	4,38	0,00	19,19	0,00	0,44	0,00
17 ani	86,83	14,39	0,00	0,34	5,84	0,00	34,15	0,00	0,39	0,00
18 ani	87,76	18,30	0,00	0,32	6,82	0,00	46,45	0,00	0,48	0,00
19 ani	84,83	10,19	0,00	0,33	4,47	0,00	19,97	0,00	0,43	0,00

TABEL IV

Analiza de corelaţie şi regresie TAD1-TAD2 (lotul I - lotul II)

Vârsta	Term. const.	Test T pt. term.const.		Coef.de regresie	Test T pt.coef. de regresie		Testul F		Coeficienţi de corelaţie	
		T	P	TAD1	T	P	F	P	R	P
16 ani	40,30	6,19	0,00	0,43	3,88	0,00	15,08	0,00	0,29	0,00
17 ani	45,32	10,22	0,00	0,42	5,59	0,00	31,29	0,00	0,29	0,00
18 ani	46,05	14,55	0,00	0,34	6,39	0,00	40,85	0,00	0,35	0,00
19 ani	63,93	21,96	0,00	0,06	1,20	0,23	1,43	0,23	0,01	0,12

Efectul „tracking” este evidenţiat la vârstele 16-18 ani şi pentru TAD (coeficienţi de corelaţie semnificativi între 0,29-0,35).

Ecuaţiile de regresie liniară sunt:

$\text{TAD}_{16\ \text{ani}} = 40,30 + 0,43\ \text{TAD1}$

$\text{TAD}_{17\ \text{ani}} = 45,32 + 0,42\ \text{TAD1}$

$\text{TAD}_{18\ \text{ani}} = 46,05 + 0,34\ \text{TAD1}$

cu valori foarte bune pentru statistica testului F (valorile 15,08 ; 31,30 şi 40,85).

Vârsta de 19 ani nu se încadrează în această schemă obţinându-se un p nesemnificativ.

TABEL V

Analiza de corelaţie şi regresie TAD1-TAD2 (lotul I - lotul II) (băieţi)

Vârsta	Term. const.	Test T pt. term.const.		Coef.de regresie	Test T pt.coef. de regresie		Testul F		Coeficienţi de corelaţie	
		T	P	TAD1	T	P	F	P	R	P
16 ani	36,64	3,64	0,00	0,5	2,92	0,00	8,52	0,00	0,30	0,00
17 ani	53,27	7,82	0,00	0,29	2,51	0,01	6,28	0,01	0,20	0,00
18 ani	48,35	9,95	0,00	0,31	3,84	0,00	14,7	0,00	0,31	0,00
19 ani	60,99	8,34	0,00	0,09	0,77	0,44	0,60	0,44	0,11	0,22

TABEL VI

Analiza de corelaţie şi regresie TAD1-TAD2 (lotul I - lotul II) (fete)

Vârsta	Term. const.	Test T pt. term.const.		Coef.de regresie	Test T pt.coef. de regresie		Testul F		Coeficienţi de corelaţie	
		T	P	TAD1	T	P	F	P	R	P
16 ani	43,21	5,13	0,00	0,37	2,61	0,01	6,78	0,01	0,281	0,005
17 ani	38,91	6,63	0,00	0,53	5,29	0,00	28,02	0,00	0,36	0,00
18 ani	44,24	10,61	0,00	0,37	5,13	0,00	26,31	0,00	0,38	0.00
19 ani	64,63	18,37	0,00	0,05	0,91	0,37	0,82	0,37	0,1	0,18

- Calculul quartilelor distribuţiei statistice

Studiul s-a efectuat separat pentru fiecare vârstă şi interval de reexaminare.

Sintetic rezultatele acestui studiu sunt prezentate în tabelul nr. VII ce demonstrează că majoritatea cazurilor încadrate într-o anumită categorie tensională la prima determinare (q1, q2, q3, q4) au rămas în aceiaşi categorie tensională la cea de a doua determinare (q1, q2, q3, q4).

TABEL VII

Constanţa încadrării în percentile similare pentru valori mari şi mici ale tensiunii arteriale

Vârsta Lotul I	 Lotul II	**Ilustrarea efectului tracking**
10 ani	16 ani	69,2% din cazurile cu TA cea mai mare, încadrate în q4 au rămas în q4
		56,5% din cazurile cu TA cea mai mică, încadrate în q1 au rămas în q1
11 ani	16 ani	55,5% din cazurile cu TA cea mai mare, încadrate în q4 au rămas în q4
		55,5% din cazurile cu TA cea mai mică, încadrate în q1 au rămas în q1
11 ani	17 ani	66,6% din cazurile cu TA cea mai mare, încadrate în q4 au rămas în q4
		33,3% din cazurile cu TA cea mai mică, încadrate în q1 au rămas în q1
11 ani	18 ani	86,6% din cazurile cu TA cea mai mare, încadrate în q4 au rămas în q4
		46,1% din cazurile cu TA cea mai mică, încadrate în q1 au rămas în q1
12 ani	17 ani	42,2% din cazurile cu TA cea mai mare, încadrate în q4 au rămas în q4
		51,1% din cazurile cu TA cea mai mică, încadrate în q1 au rămas în q1
12 ani	18 ani	61,1% din cazurile cu TA cea mai mare, încadrate în q4 au rămas în q4
		44,8% din cazurile cu TA cea mai mică, încadrate în q1 au rămas în q1
12 ani	19 ani	35,6% din cazurile cu TA cea mai mare, încadrate în q4 au rămas în q4
		38,4% din cazurile cu TA cea mai mică, încadrate în q1 au rămas în q1
13 ani	18 ani	52,7% din cazurile cu TA cea mai mare, încadrate în q4 au rămas în q4
		83,3% din cazurile cu TA cea mai mică, încadrate în q1 au rămas în q1
14 ani	18 ani	68,7% din cazurile cu TA cea mai mare, încadrate în q4 au rămas în q4
		25% din cazurile cu TA cea mai mică, încadrate în q1 au rămas în q1
15 ani	19 ani	50% din cazurile cu TA cea mai mare, încadrate în q4 au rămas în q4
		41,6% din cazurile cu TA cea mai mică, încadrate în q1 au rămas în q1

DISCUŢII

Menţinerea unei variabile biologice într-un anumit culoar valoric odată cu creşterea individului se numeşte după cum am văzut „tracking" sau aliniament.

Acest fenomen pare să înceapă chiar de la vârsta de 6 luni (6) : „tensiunea sanguină sistolică este corelată semnificativ cu tensiunea sanguină măsurată în următorii 7 ani" (5, 6, 7).

Au fost folosite mai multe metodologii analitice pentru a demonstra efectul „tracking”.

Există o mare variabilitate între studii diferenţele putând fi puse pe seama diferenţelor în metodologia măsurării TA, a diferenţelor privind talia, vârsta copiilor, durata evaluării longitudinale a TA.

Un factor important pare să fie frecvenţa măsurării TA în cursul studiului. (6).

Coeficienţii de corelaţie reprezintă cea mai simplă metodă de urmărire în timp (6).

Studiul Muscatine a analizat 9000 copii şcolari din statul Iowa cu vârsta între 5-16 ani. Coeficienţii de corelaţie între valorile obţinute la măsurători repetate făcute la 2 ; 4 ; 6 ani interval au fost de 0,30 ; 0,25 ; 0,20.

În studiul Bogalusa mai multe măsurători manuale şi automate ale TA au fost efectuate pe 3524 copii din care 1101 au fost măsuraţi în aceleaşi condiţii 1 şi 8 ani mai târziu. Au fost stabiliţi următorii coeficienţi de corelaţie : 0,32 pentru TAS şi 0,62 pentru TAD la interval de 1 an de la prima determinare şi de 0,35 pentru TAS şi 0,45 pentru TAD la un interval de 8 ani de la prima determinare.

În studiul Pensilvania examinând 7685 subiecţi riscul dezvoltării unei HTA a fost multiplicat de 5-8 ori pentru subiecţii a căror TA aparţinea quintilelor mai crescute ale TA sistolice şi diastolice în perioada şcolară.

În adolescenţă depistarea sistematică permite de a identifica viitorii hipertensivi esenţiali (7). Heyden în 1969 a urmărit evoluţia pe mai mulţi ani a 30 adolescenţi hipertensivi. După 7 ani, 18 au rămas hipertensivi şi 11 dintre ei au prezentat chiar o formă severă. Diferite studii concordă asupra opiniei următoare : adolescenţii între 15-20 ani găsiţi hipertensivi prezintă un mare risc de a rămâne hipertensivi (7).

În toate studiile corelaţiile sunt pozitive şi au valori cuprinse între 0,30-0,66 pentru TAS şi 0,12-0,57 pentru TAD.

Deci se constată că corelaţiile sunt mai mari pentru TAS şi există o variabilitate mai mare pentru TAD (explicaţia ar fi utilizarea lui D4 sau D5 pentru aprecierea TAD).

Corelaţii semnificative au fost găsite şi în studiul nostru. Coeficienţii de corelaţie între TAS1 şi TAS2 au variat între 0,38-0,44 pentru întregul lot, între 0,28 - 0,35 pentru sexul masculin şi între 0,39 - 0,48 pentru sexul feminin.

Coeficienţii de corelaţie între TAD1 şi TAD2 au variat între 0,29-0,35 pentru întregul lot (excepţie făcând vârsta de 19 ani cu coeficient nesemnificativ) ; între 0,20-0,30 pentru sexul masculin (excepţie vârsta de 19 ani) ; şi între 0,28 - 0,38 pentru sexul feminin.

„Trackingul" a fost demonstrat în diferite studii şi prin calculul quartilelor sau quintilelor distribuţiei statistice pentru TAS şi TAD (2, 5).

Astfel în studiul Minneapolis 55% din copiii situaţi în quartila cea mai înaltă la vârsta de 6-8 ani au rămas în această quartilă la vârsta de 11-13 ani (adică după 5 ani de urmărire).

În studiul Bogalusa 68% din copiii situaţi în quartila cea mai înaltă la 3 măsurători succesive au rămas după 8 ani de evoluţie în aceeaşi quartilă înaltă.

În studiul nostru între 35,6%-86,6% din copiii din quartila 4 (ce cuprinde valorile cele mai mari ale TA din studiul efectuat) au rămas în aceiaşi quartilă şi între 25%-83,3% din copiii din quartila 1 (ce cuprinde valorile cele mai mici ale TA din studiul efectuat) au rămas în aceiaşi quartilă.

Se poate constata că rezultatele au variat în funcţie de vârsta copiilor şi de intervalul de studiu fără a se putea stabili o intervenţie semnificativă asupra efectului „tracking". Se pare că corelaţiile sunt cu atât mai bune cu cât prima determinare a TA (ca valoare de referinţă) se face la o vârstă mai mare (1, 4). Eventualele discordanţe constatate s-ar putea datora intervenţiei unor factori de risc ce pot influenţa evoluţia tensiunii arteriale.

CONCLUZII

- Studiul efectului „tracking" pentru TA prin folosirea analizei de corelaţie şi regresie între TAS1 şi TAD1 pe de o parte şi între TAS2 şi TAD2 pe de altă parte a dat rezultate semnificative atât pentru întregul lot studiat cât şi în studiul efectuat pe sexe.

- Ecuaţiile de regresie stabilite pentru TAS şi TAD sunt semnificative pentru toate vârstele cu excepţia vârstei de 19 ani şi pot fi folosite în scop predictiv.
- Studiul distribuţiei statistice a quartilelor a demonstrat că 35.6%-86,6% din elevii încadraţi în q4 la prima determinare au rămas în aceiaşi quartilă (q4) la a doua determinare şi 25%-83,3% elevi încadraţi în q1 la prima determinare au rămas în aceiaşi quartilă (q1) la a doua determinare; deci majoritatea elevilor au păstrat acelaşi culoar tensional.

BIBLIOGRAFIE

1. Azizi M., Variabilité de la pression artérielle, *Cardiol. Prat.*, 1993, 237, 9-12.
2. Brouhard B.H., Hypertension in children and adolescents, *Clev. Clin. J. Med.*, 1995, 62, 1, 21-28.
3. Carré A., Étude de la variation tensionelle, *Canal Press*, 1993, 20, 7-8.
4. Dupuis C., *Cardiologie pediatrique*, Ed. Med. Flamarion, Paris, 1990, 1-16, 265-289.
5. Lieberman E., Hypertension in Childhood and Adolescence, in *Clinical Hypertension*, Ed. Williams & Wilkins, Seventh Edition, 1998, 407-419.
6. Sinaiko A.R., Childhood Hypertension, in *Hypertension: Pathophsiology, Diagnosis, and Management*, edit. by Laragh J.H. and Brenner B.M., Raven Press Ltd., New York, 1990, 1853-1866.
7. Tronc N., Hypertension artérielle en pédiatrie, *Hypertension*, 1991, 4, 95-100.

NOUTATE

TERAPIA COMBINATĂ ŞI HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ

Controlul eficient al presiunii sangvine este important în încetinirea progresiei tulburărilor renale din nefropatia diabetică. Totuşi, presiunea sangvină este adesea dificil de reglat numai prin monoterapie, în special la pacienţii care necesită asocierea a trei medicamente antihipertensive pentru a obţine valori ale tensiunii mai mici de 130/85 mmHg. Adesea, medicii ezită să mărească doza sau să adauge un alt medicament la un regim existent. Introducerea terapiei combinate în doze mici permite prescrierea a două medicamente într-o singură administrare. Combinarea unui inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (ACE) cu un antagonist al canalelor de calciu poate conferi beneficii antihipertensive suplimentare şi poate chiar îmbunătăţi profilul efectelor adverse. Lucrarea prezintă importanţa controlului hipertensiunii arteriale agresive la pacienţii diabetici şi testele clinice ce susţin utilizarea combinaţiei inhibitor ACE / antagonist al canalelor de calciu la astfel de pacienţi. (Sheinfeld G.R., Bakris G.L., Benefits of combination angiotensin-converting enzyme inhibitor and calcium antagonist therapy for diabetic patients, *Am. J. Hypertens.*, 1999, 12, 8 Pt 2, 80S-85S)

Dan Lupaşcu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2000 - vol. 104, nr. 1

TUMORILE PHYLLODES

E. Târcoveanu, Niculina Florea, C. Lazăr,
M. Chifan, D. Niculescu, Elena Cotea, Oana Epure
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa” Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica I Chirurgicală

PHYLLODES TUMOURS (Abstract): Phyllodes tumor is an uncommon breast neoplasia characterized by the proliferation of both stromal and epithelial cells, which usually relapse topically after excision. A retrospective series of 10 cases was collected in the First Surgical Clinic of Iasi from 1967 to 1998. The analysis of this series showed : incidence of phyllodes tumours was 0.9 % of all brest tumours; mean age at diagnosis was 39 years; mean delay between the first clinical signs and diagnosis was 26 months; mean size was 7.6 cm. Pathology examination confirmed diagnosis in all cases. The tumor was classified grade I - 2 cases, grade II - 4 cases, grade III - 4 cases. Mamography showed nonspiculated soft-tissue masses. Ultrasonography showed solid, hypoechoic masses. A tumor diameter of 5 cm or greater appears associated with a higher likelihood of malignancy. Surgery was performed in all cases by all cases with large tumorectomy in two cases, simple mastectomy in 4 cases and total mastectomy with node dissection in 4 cases. Prognosis depends on histological characteristics of the connective tissue of the tumor. After a folow-up of 1-15 years there were 2 deaths and a local recurrence requiring reoperation. **Key words:** BREAST CANCER, PHYLLODES TUMOURS.

INTRODUCERE

Tumorile phyllodes sunt leziuni rar întâlnite în patologia glandei mamare, dar devin importante pentru practica medicală datorită aspectelor deosebite pe care le ridică diagnosticul şi terapia (1). Deşi rareori se malignizează (Contessa - 7,2%; Lee Gall - 15,4%), riscul recidivelor este crescut. Prima dată au fost descrise în 1828 de către Chelsius; mai târziu au fost citate în literatură sub diverse alte denumiri: J. Muller (1838) - cistosarcom phillodes, Lecene (1906) - adenosarcom mamar, Lee şi Pack (1931) - fibroadenomixom intracanalicular gigant, Funk Brentano şi Poilleux (1938) - fibroadenomixom phillodes. În 1848, Senty, Dargent şi Maklouf utilizează termenul de „malignitate locală” pentru a explica tendinţa acestor tumori la recidivă.

MATERIAL ŞI METODĂ

Am urmărit retrospectiv datele anatomo-clinice şi rezultatele terapeutice ale tumorilor phyllodes dintr-un serviciu de chirurgie generală pe o perioadă mare de timp.

În Clinica I Chirurgie Iaşi, într-un interval de 30 ani (1967-1998) au fost operate 609 tumori mamare: 295 benigne şi 314 maligne. În acest interval s-au înregistrat 10 tumori phyllodes, reprezentând 0,9% din patologia tumorală a sânului, 3,3% din tumorile benigne şi 3,1% din tumorile maligne. Tumorile phyllodes s-au întâlnit la femei cu vârsta cuprinsă între 23 şi 68 ani, cu o mediană de 39 ani; 7 femei se găseau în momentul diagnosticului în perioada fertilă.

Repartiţia pe grupe de vârstă arată că o singură bolnavă avea sub 30 ani, două aveau între 31-40 ani, cele mai multe (4) aparţineau grupei 41-50 ani, o bolnavă avea între 51-60 ani şi două erau peste 61 ani.

Importanţa participării hormonale este demonstrată de faptul că jumătate din bolnave au descoperit tumora cu ocazia instalării menopauzei, la două apariţia tumorii a fost declanşată de naştere, iar într-un caz de un tratament hormonal.

Două bolnave prezentau în antecedente o intervenţie mamară: una în urmă cu trei ani pentru un aşa zis adenofibrom şi alta în urmă cu un an pentru o tumoră phyllodes, fapt ce demonstrează caracterul recidivant al acestor tumori.

Evoluţia tumorii a fost în general lentă, între 1-6 ani; într-un singur caz evoluţia a fost rapidă. În general, intervalul mediu de la primele semne până la diagnostic a fost de 26 luni. Într-un singur caz bolnava a acuzat durere locală. Dimensiunile tumorii au fost între 2-12 cm, diametrul mediu al tumorii fiind 7,6 cm; până la 6 cm - 2 cazuri, între 6-8 cm - 4 cazuri şi peste 8 cm - 4 cazuri. În general, tumorile peste 5 cm s-au asociat cu degenerare sarcomatoasă.

N-am înregistrat adenopatie, retracţie mamelonară; doar într-un singur caz am întâlnit modificări cutanate (ulceraţia pielii) într-o tumoră voluminoasă.

La 5 bolnave examenul clinic a fost concludent pentru diagnostic. Mamografia a adus un plus de informaţii la încă 2 bolnave arătând o masă tumorală fără spiculi; ecografia a evidenţiat o tumoră solidă hipoecogenă. Preoperator s-a suspectat un cancer mamar la 2 bolnave. Examenul macroscopic al tumorii extirpate a arătat o formaţiune boselată cu aspect gelatinos pe secţiune.

Diagnosticul a fost confirmat histopatologic în toate cazurile. Tumorile au fost clasificate în trei grade: gradul I - 2 cazuri; gradul II - 4 cazuri; gradul III (maligne) - 4 cazuri .

Examenul histopatologic extemporaneu a fost concludent în 4 cazuri.

Examenul de microscopie electronică ne-a permis în 2 cazuri să descoperim modificările celulare precoce ce anunţau degenerarea sarcomatoasă.

REZULTATE

Tratamentul chirurgical folosit în toate cazurile a constat în tumorectomie largă în 2 cazuri, mastectomie simplă în 6 cazuri şi mastectomie cu disecţia axilei în 2 cazuri (interpretate preoperator ca tumori maligne). Mastectomia totală am efectuat-o în tumorile peste 5 cm sau în cazuri suspecte. Evoluţia postoperatorie a fost simplă.

Urmărirea bolnavelor pe un interval variind între 1 şi 15 ani a înregistrat 2 decese şi o recidivă necesitând reintervenţie. Prognosticul a fost dependent de caracteristicile microscopice ale ţesutului conjunctiv component al tumorii.

DISCUŢII

Frecvenţa acestor leziuni bitisulare este relativ rară fiind menţionată în literatură sub diverse valori: Sicard - 3% din tumorile sânului; Lee Gall - 10% dintre tumorile benigne; Reich şi Solomin, în 1958, adună 300 cazuri din literatură. Cea mai mare statistică publicată aparţine lui Reinfuss M. (1996) - 170 cazuri (7).

Predominenţa la sexul feminin este netă (Lee şi Pacek raportează pe statistica lor doar 3 bărbaţi dintr-un total de 111.

Limitele de vârstă între care pot să apară sunt foarte largi (13-85 ani), dar incidenţa maximă se situează în jurul vârstei de 45 ani (mai mare decât vârsta medie pentru adenofibrom).

Este deja ştiut că aceste tumori sunt **hormonodependente,** dar etiopatogenia este încă cercetată. Shuba E. întâlneşte aceste tumori la epileptici, fără a putea demonstra o relaţie cauzală cu tratamentul cu antiepileptic (8).

Naguchi S. demonstrează **originea policlonală a tumorilor phyllodes** (5,6,7).

Tumora poate să apară într-un sân indemn sau pe o tumoră deja existentă (asemănător cu adenofibromul). S-a observat că tulburările hormonale survenite la menopauză pot determina formarea tumorii, pot declanşa un puseu evolutiv pe o tumoră până la acel moment latentă sau pot induce transformarea sarcomatoasă; studii microscopice au arătat un dezechilibru între elementele epiteliale care-şi pierd caracterul supresor şi cele conjunctive care se dezvoltă anarhic.

Examenul obiectiv al sânului va evidenţia o tumoră voluminoasă, neregulată, boselată, cu limite precise, de consistenţă variabilă, neaderentă la planurile profunde şi care nu modifică mamelonul şi tegumentele supra-jacente; nu se constată adenopatie axilară.

Mamografia nu este o explorare de certitudine atunci când tumora este de dimensiuni mici. Când tumora este voluminoasă apare o imagine policiclică cu lizereu de securitate; ecografia precizează natura solidă a formaţiunii (2).

Date suplimentare pentru diagnostic le oferă examenul histologic extemporaneu, iar în cazurile în care acesta nu este suficient se recurge la examenul anatomopatologic pe cupe seriate al piesei de exereză după includerea la parafină (3).

Macroscopic tumora apare ca o formaţiune cu suprafaţa neregulată, boselată, lobulată, cu chisturi gelatinoase cu aspect mixoid. **Microscopic** se decelează aspectul bitisular: componenta epitelială dezvoltată din structurile tubulare ale canalelor galactofore care sunt obstruate şi componenta conjunctivă alcătuită din fibroblaşti dispuşi sub formă de fascicule sau anarhic şi substanţă colagenă. La periferie se găseşte o pseudocapsulă formată prin comprimarea ţesutului glandular de vecinătate şi în jurul căreia se pot observa noduli de adenofibrom.

Contessa şi Laser clasifică tumorile în patru tipuri histopatologice:

- tipul I – adenofibrom phyllodes, fibroadenom vegetant intracanalicular cu predominanţa celulelor fixe;
- tipul II - tumori cu elemente conjunctive dispuse regulat şi aspecte de tip necroză sau mixoide;
- tipul III - tumori cu elemente conjunctive dispuse anarhic, cu atipii celulare, dar fără mitoze;
- tipul IV - tumoră malignă (sarcomul phyllodes) cu predominanţa fibroblaştilor şi cu rare elemente epiteliale.

După **Magendie, Leger şi Biraben** există trei tipuri histopatologice de tumoră care apar succesiv în cursul evoluţiei:

- stadiul I - adenofibrom phyllodes cu aspect de adenofibrom papilar cu zone fertile de tip phyllodes;
- stadiul II - tumori phyllodes cu aspect tipic;
- stadiul III - tumoră phyllodes transformată malign (sarcom).

Tratamentul chirurgical este ales în funcţie de stadiul de dezvoltare (examenul histopatologic extemporaneu), aspectul clinic (mărime) şi vârsta pacientei. Se poate practica fie sectorectomie (tumori cu diametru sub 6- 8 cm), fie mastectomie. Dacă apar recidive este indicată mastectomia simplă care previne o altă recidivă sau transformarea sarcomatoasă. Pentru suspiciunea unei transformări maligne se recomandă intervenţiile lărgite şi/sau radioterapia.

Postoperator pacientele vor fi urmărite periodic pentru a putea surprinde orice recidivă sau transformare malignă.

În concluzie, aceste tumori bitisulare realizează uneori aspecte anatomo- clinice înşelătoare, au mare potenţial de recidivă şi de degenerare sarcomatoasă, impunând o intervenţie chirurgicală adecvată stadiului evolutiv.

BIBLIOGRAFIE

1. Gangi S., Costanzo M. P., Prosperini U., Lauria M., Furci M., Strano S., Basile F., Phyllodes tumor of the breast: diagnostic and therapeutic problems, *Ann. Ital. Chir.*, 1996 , 67, 2, 219-223.
2. Liberman L., Bonaccio E., Hamele-Bena D., Abramson A.F., Cohen M. A., Dershaw D.D., Benign and malignant phyllodes tumors: mammographic and sonographic findings, *Radiology*, 1996, 198, 1, 121-124.
3. Mallebre B., Ebert A., Perez-Canto A., Hopp H., Opril F., Weitzel H., Cystosarcoma phylloides of the breast. A retrospective analysis of 12 cases, *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 1996, 56, 1, 35-40.
4. Matar N., Soumani A., Noun M., Chraibi T., Himmi A., Mansouri A., Aderdour M., Bekkay M., Phyllode tumors of the breast. Forty one cases, *J. Ginecol. Obstet. Biol. Reprod.*, 1997, 26,1, 32-36.
5. Noguchi S. Aihara T., Motomura K., Inaji H., Imaoka S., Koyama H., Tanaka H., Demonstration of polyclonal origin of giant fibroadenoma of the breast, *Virchows Arch.*, 1995, 427, 3, 343-347.
6. Noguchi S., Yokouchi H., Aihara T., Motomura K., Inaji H., Imaoka S., Koyama H., Progression of fibroadenoma to phyllodes tumor demonstrated by clonal analysis, *Cancer*, 76, 10, 1779-1785.
7. Reinfuss M., Mitu P., Duda K., Stelmach A., Ryl J., Smolak K., The treatment and prognosis of patients with phyllodes tumor of the breast: an analysis of 170 cases, *Cancer*, 1996, 77,5, 910-916.
8. Shiba E., Sakon M., Kambayashi J.I., Takeda T., Kobayashi T., Yoshimura H., Takai S.I., Phyllodes tumor in epileptics: a report of two cases, *Surg. Today*, 1996, 26, 2, 131-134.

NOUTATE

ACTIVITATEA ANTITUMORALĂ A COMPUŞILOR DE PLATINĂ

Recent au fost sintetizaţi şi caracterizaţi prin analiză elementală şi spectre IR şi RMN, noi complecşi ai hidrazidei acidului ciclopentancarboxilic (cpcah) cu platina. Citotoxicitatea in vitro ai acestora a fost evaluată pe mai multe tipuri de culturi celulare. Analizele spectrale indică o structură planară a complecşilor cu ligandul hidrazidic coordinat prin intermediul grupării NH2. Compuşii prezintă o toxicitate *in vitro* şi *in vivo*, semnificativ mai scăzută comparativ cu aceea a cisplatinului [cis-diaminodicloroplatinum (II), DDP]. Pe de altă parte, complexul [Pt(NH3)(cpcah)Cl2] prezintă o activitate antileucemică testată la şoareci, comparabilă cu aceea a cisplatinului, la doze de 42 mg/kg, prezentând un model de inhibare a sintezei macromoleculare in vitro similar cu acela al DDP. La concentraţii de 10-20 mM acest complex, ca şi cisplatinul, a fost capabil să inducă apoptoza în celulele patologice. Prin urmare, s-a concluzionat că există o corelaţie între abilitatea complecşilor platinei de a induce apoptoza şi activitatea lor antitumorală. (Kushev D. et al., Synthesis, cytotoxicity and antitumor activity of platinum (II) complexes of cyclopentanecarboxylic acid hydrazide, *Biol. Chem.*, 1999, 380, 11, 1287-1294).

Dan Lupaşcu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2000 - vol. 104, nr. 1

TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL ADENOMULUI TOXIC TIROIDIAN

V. Filip, C. Pleşa, Elena Cotea, D. Niculescu, Dana Mihăilă
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa” Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica I Chirurgicală

SURGICAL TREATMENT OF TOXIC SOLITARY ADENOMA (Abstract): The goal of our retrospective study is to review the results of the surgical treatment in 63 patients with toxic solitary adenoma, representing 17.3% of the total number of 365 cases of hyperthyroidism admitted to the 1st surgical Clinic Iassy between 1988 and 1997. The main clinical features were the nervous and cardiac disturbances. The patients were verified by radioisotope scintiscanning. Subtotal thyroidectomy was performed in 25 patients (39.7%), near total in 1 (1.6%), subtotal lobectomy in 27 (42.8%) and enucleoresection in 10 (15.9%). There was no mortality. Morbidity included only 2 postoperative hematomas (no vocal cord paralysis, no permanent hypoparathyroidism and no relapse of hyperthyroidism). The median postoperative stay was five days. We conclude that a functional resection in patients with toxic solitary adenoma is efficient in controlling the thyroid metabolism, giving excellent results on long-term.

Key words: TOXIC ADENOMA, HIPERTHYROIDISM SURGICAL TREATMENT

În cadrul general al hipertiroidiilor, adenomul toxic tiroidian (AT) reprezintă o entitate morfoclinică caracterizată prin prezenţa, la nivelul glandei tiroide, a unui nodul hiperfuncţional, generator de tirotoxicoză. Incidenţa afecţiunii este apreciată la aproximativ 5-10% din totalul tirotoxicozelor (11, 14).

MATERIAL ŞI METODĂ

În Clinica I Chirurgicală, în perioada 1988-1997, au fost operate un număr de 1188 cazuri cu diferite afecţiuni tiroidiene, dintre care 365 hipertiroidii, reprezentând 30,7%, încadrate în următoarele forme clinice:

- Boala Basedow-Graves (B.B.) - 183 cazuri (50,4%)
- Guşă multinodulară toxică (GMNT) - 119 cazuri (32,3%)
- Adenom toxic (AT) - 63 cazuri (17,3%)

În cele 63 cazuri de AT analizate, a fost regăsită preponderenţa feminină comună întregii patologii tiroidiene: 58 femei faţă de numai 5 bărbaţi, adică un raport de 10/1.

Cât priveşte vârsta pacienţilor din lotul studiat, media acesteia a fost de 48,7 ani, cu limite între 17 şi 72 ani (Fig. 1).

Din punct de vedere clinic, au fost analizate caracteristicile guşii şi în special prezenţa şi importanţa manifestărilor cardiace, a tulburărilor nervoase şi metabolice, constatându-se, pe de altă parte, absenţa constantă a tulburărilor oculare.

La examenul loco-regional s-a constatat existenţa unui nodul tiroidian, de obicei relativ moale şi unilateral, mobil şi nedureros, uneori greu detectabil în cadrul unei glande normale sau moderat hipertrofiate.

Sindromul hipermetabolic şi cel neurovegetativ au fost discret reprezentate, scăderea ponderală, transpiraţiile, tremurăturile, hiperexcitabilitatea musculară, fiind prezente

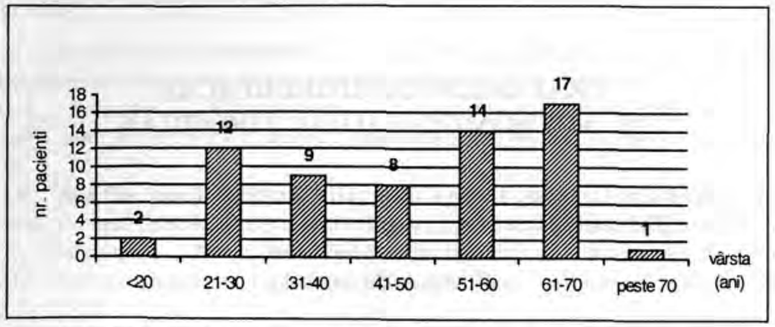


Fig. 1. Repartiţia pe grupe de vârstă cazurilor de adenom toxic

la majoritatea bolnavilor, dar mult atenuate, comparativ cu aspectul acestora întâlnit în B.B.

În ceea ce priveşte manifestările cardiace, în cele mai multe cazuri s-a constatat prezenţa unei tahicardii permanente, dar moderate. În 14 cazuri (22,3%), care au necesitat consult şi tratament cardiologic, tulburările cardiace au fost mai intense, sub forma:

- tulburărilor de ritm (fibrilaţie atrială - 9 cazuri, fibrilo-flutter - 1 caz);
- tulburări de conducere (bloc a.v. - 2 cazuri)
- insuficienţă cardiacă - 2 cazuri.

Algoritmul diagnostic, ce urmează examenului clinic, a început cu dozarea TSH (scăzut) şi T3-T4 (crescute), după care scintigrafia tiroidiană, iodocaptarea, la care se adaugă ecografia şi eventual puncţia ABC ne-a ajutat în precizarea diagnosticului şi a orientat conduita terapeutică (14). De menţionat, în special, importanţa pe care o joacă în continuare examenul scintigrafic în precizarea diagnosticului de AT, prin obiectivarea prezenţei aspectului de „nodul cald" (3, 4).

După finalizarea diagnosticului, opţiunea terapeutică este rezultanta dialogului bolnav-endocrinolog-chirurg, eventual cu consultarea specialistului cardiolog şi a anestezistului-reanimator. Astfel, dacă pentru boala Basedow indicaţiile tratamentului chirurgical ca primă metodă terapeutică s-au redus din ce în ce mai mult, pentru hipertiroidiile nodulare gestul chirurgical rămâne opţiunea cea mai bună (3).

Adenomul toxic, clasic tratat chirurgical sau cu radio-iod, beneficiază actual de alternativa necrozării percutanate cu etanol, introdus sub ecoghidaj în mai multe şedinţe succesive (8).

Toate cazurile operate în clinica noastră (63) au beneficiat de indicaţie chirurgicală primară, tratamentul medical fiind utilizat ca paleaţie temporară până la decizia tratamentului radical.

Tratamentul medical încadrează în scheme astăzi foarte bine definite gestul chirurgical, reuşita acestuia, scăderea riscului şi a complicaţiilor postoperatorii fiind condiţionate direct de eficienţa terapeuticii preoperatorii, de corecta alegere a momentului operator şi de urmărirea foarte apropiată, cu sancţionarea terapeutică promptă a bolnavului, postoperator.

Tratamentul preoperator pe care-l utilizăm în toate hipertiroidiile urmăreşte neutralizarea sau reducerea hipertiroidiei şi corectarea efectelor periferice ale tireotoxicozei.

În cazurile de AT, pregătirea preoperatorie, nu atât de intensă, strictă şi susţinută ca în celelalte forme clinice de hipertiroidie, utilizează sistematic sedative, tranchilizante şi betablocante, momentul operator fiind hotărât în funcţie de următoarele elemente:

- puls coborât în jur de 80 pe minut, iar dacă bolnavul are fibrilaţie, un deficit nu mai mare de 4 bătăi pe minut;
- remisiunea fenomenelor de insuficienţă cardiacă;
- obţinerea unei sedări psihomotorii evidente;

- temperatura normală şi curba ponderală stabilă.

Anestezia utilizată a fost, în majoritatea cazurilor (54 cazuri), anestezia generală cu intubaţie orotraheală, care are avantaje incontestabile: elimină stressul, monitorizează şi asigură funcţia respiratorie şi cardiacă, permite echipei operatorii o mai bună concentrare în plagă etc.

În celelalte 9 cazuri a fost folosită anestezia loco-regională, susţinută însă de o foarte bună preanestezie şi sedare-analgezie intraoperatorie.

Calea de abord a fost în toate cazurile cervicotomia tip Kocher, uneori - în adenoamele de mici dimensiuni - întinderea bilaterală fiind limitată la strictul necesar.

De foarte mare importanţă este explorarea intraoperatorie completă a lojei tiroidiene, cu examinarea macroscopică vizuală şi palpatorie a ambilor lobi tiroidieni şi eventual a lanţurilor ganglionare (6).

În condiţiile amintite tipurile de intervenţii chirurgicale practicate în cazurile de AT au fost (Fig. 2):

- tiroidectomie subtotală - 25 (39,7%)
- tiroidectomie cvasitotală - 1 (1,6%)
- lobectomie subtotală - 27 (42,8%)
- enucleorezecţie - 10 (15,9%)

Drenajul lojei tiroidiene a fost sistematic (cu lamă sau tub), iar sutura planurilor şi mai ales a pielii a fost atent efectuată, cu respectarea dezideratelor estetice.

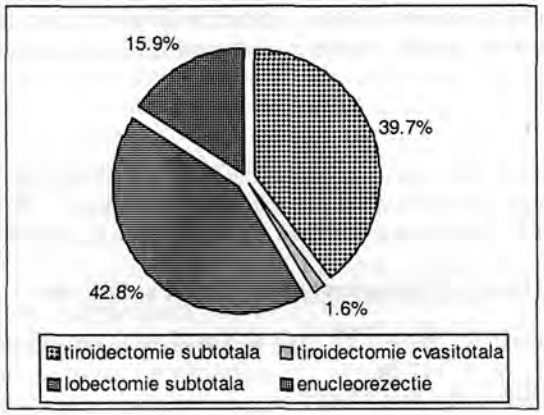


Fig. 2. Tipurile de intervenţii chirurgicale practicate în cazurile de adenom toxic

REZULTATE

Rezultatele imediate şi la distanţă ale tratamentului chirurgical au fost foarte bune. Nu s-a constatat nici o criză tireotoxică postoperatorie, iar procentul de morbiditate specifică postoperatorie a fost foarte scăzut (absenţa parezelor recurenţiale şi a hipoparatiroidiei, prezenţa a numai 2 hematoame cervicale). Nu s-a constatat nici un deces intra sau postoperator, iar rezultatele estetice au fost bune. Durata medie de spitalizare a fost de 5 zile. După externare, pacienţii au fost dispensarizaţi prin Clinica Endocrinologică. S-a constatat un singur caz de hipotiroidie, apărut la 5 ani de la intervenţie.

DISCUŢII

Diagnosticul complet al oricărei forme de guşă cu hipertiroidie trebuie stabilit de endocrinolog (sau în strânsă colaborare cu acesta), iar indicaţia terapeutică fixată prin consult multidisciplinar.

Hipertiroidiile nodulare, şi în special adenomul toxic, rămân una din indicaţiile majore ale chirurgiei tiroidei, cu rezultate foarte bune şi constante în timp (1, 7).

Deşi prin caracterele sale anatomice (tumoră circumscrisă şi perfect încapsulată, cu existenţa unui plan de clivaj care facilitează disecţia şi eliberarea sa din restul parenchimului glandular), AT favorizează executarea unor intervenţii chirurgicale limitate, de tipul enucleorezecţiei sau a lobectomiei substanţiale, tendinţa actuală este de a extinde amploarea rezecţiei, în special datorită riscului de recurenţă a hipertiroidiei, datorat posibilităţii coexistenţei unor leziuni hiperfuncţionale satelite, nedecelabile macroscopic (10).

Tot în acest sens, nu poate fi total exclusă posibilitatea existenţei unui neoplasm asociat, fapt menţionat în literatură cu o incidenţă între 0,3 şi 16,6% (2, 9, 12, 13).

Practicarea tiroidectomiilor subtotale a fost determinată de prezenţa în lobul controlateral, la explorarea chirurgicală, a unor noduli neevidenţiaţi clinic, scintigrafic sau echografic.

Într-un caz s-a practicat tiroidectomie cvasitotală, aceasta datorită asocierii unei tiroidite limfomatoase, aspectul parenchimului tiroidian fiind modificat în ambii lobi (s-a practicat biopsie extemporanee intraoperatorie).

De altfel, examenul histopatologic extemporaneu este de o mare importanţă în orientarea atitudinii curative chirurgicale. Asociat cu puncţia cu ac fin, efectuată preoperator, poate creşte precizia diagnosticului până la 89-90% (5).

Succesul tratamentului chirurgical, în cazul tiroidei, glandă cu anumite particularităţi morfologice şi funcţionale, care o fac unică în planul activităţii intervenţionale, este condiţionat în mare măsură şi de tratamentul medical complex, pre- şi postoperator, urmat de dispensarizare endocrinologică.

BIBLIOGRAFIE

1. Al-Suliman N.N., Ryltov N.F., Qvist N., Experience in a specialist thyroid surgery unit: a demographic study, surgical complications and outcome, *Eur.J. Surg.*, 1997, 163, 13.
2. Daumerie Ch., Ayoubi S., Prévalence du cancer thyroidien dans les nodules chauds, *Ann. Chir.*, 1998, 52, 5, 444-8.
3. David E., Rosen I.B., Bain J., Management of hot thyroid nodule, *Am. J. Surg.*, 1995, 170, 5, 481-3.
4. Fumarola A., Sciacchitano S., Danese D., The autonomous nodule. Clinical aspects, *Minerva Endocrinologica*, 1993, 18, 4, 147-54.
5. Hanning J.F., Role of fine needle biopsy and frozen section examination in determining the extent of thyroidectomy, *World. J. Surg.*, 1998, 22, 6, 575-80.
6. Lazăr D., Diaconescu M.R., *Hipertiroidiile*, Ed. Junimea, Iaşi, 1978, 31-32, 92-102.
7. O'Brien T., Gharib H., Treatment of toxic solitary nodules: surgery versus radioactive iodine, *Surgery*, 1992, 112, 1166.
8. Papini E., Panunzi C., Petrucci L., Long term results of echographically guided percutaneous ethanol injection in the treatment of the autonomous thyroid nodule, *Minerva Endocrinologica*, 1993, 18, 4, 173-9.
9. Ragni F., Pinelli D., Facchini M., Thyroid carcinoma in hyperthyroid syndroms, *Giornale di Chirurgia*, 1996, 17(4), 158-65.
10. Reichmann I., Hormann R., Zander C., Results of selective goiter resection in functional autonomy, *Zentralbl. Chir.*, 1998, 123, 1, 34-8.
11. Thompson N., Surgical endocrinology in Greenfield L. *Surgery Scientific Principles and Practice*, 1993, J.B. Lippincot Company Philadelphia, 1175-78.
12. Satta M.A., De Rosa G., Thyroid cancer in suppresed controlateral lobe of patients with hot nodules, *Eur. J. Cancer*, 1993; 29A, 1190.
13. Zanella E., Rulli F., Muzi M., Prevalence of Thyroid Cancer in Hyperthyroid Patients Treated by Surgery, *World J. Surg.*, 1998, 22, 473-478.
14. Zbranca E., Mogoş V., Găleşanu C., *Endocrinologie clinică*, Ed. Cutia Pandorei, Vaslui, 70-79.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2000 - vol. 104, nr. 1

ALGORITHME DIAGNOSTIQUE SIMPLIFIÉ DES ÉTATS INTERSEXUÉS CHEZ L'ENFANT

B. Savu, S.G. Aprodu, Doina Mihăilă, Anca Savu***
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr. T. Popa"
Facultatea de Medicină Generală
* Spitalul Clinic de Copii „Sfânta Maria", Iaşi
Clinica de Chirurgie Pediatrică şi Ortopedie
** Serviciul de Anatomie patologică

A SIMPLIFIED DIAGNOSTIC FLOW CHART OF INTERSEX STATES IN CHILDREN (Abstract): The authors have devised a simplified diagnostic flow chart for intersex states in children based on a retrospective study of the medical records of 18 patients, managed during a 6 years interval by the same team. Diagnostic relevance, accesibility, invasivity and cost-effectiveness of the different tests were assessesed. Though genetic tests are valuable as first step studies, in most cases they are not sufficient for making a precise diagnosis. Endocrine passive studies and stimulation tests offer useful data that allow fine differentiation possibilities in many cases. The endoscopy of urogenital structures valuable precious data for the subsequent corrective surgical approach planning. Exploratory laparotomies are necessary in selected cases, as they allow the obtaining of bioptic specimens for histologic diagnosis, as well as the evaluation of gonads and internal genitalia location, for planning the surgical corrective strategy. CT scanning is very helpful for detecting secreting tumors causing intersexuality symptoms. **Key words**: INTERSEX, DIAGNOSIS, CHILDREN.

INTRODUCTION

Les états intersexués représentent bien souvent un défi diagnostique, aussi bien que thérapeutique pour les médecins de plusieurs spécialités, appelés à faire équipe pour donner la meilleure solution adaptée à chaque petit patient. Étant donnée, d'une part, la complexité clinique des differentes entités pathologiques groupées dans le cadre des états intersexués et, d'autre part, la gravité des problèmes psycho-sociaux et d'adaptation qui peuvent être le résultat d'un mauvais choix du sexe civil, l'importance d'un diagnostic précis et precoce suivi d'un traitement correct et efficace apparaît bien evidente.

On a entrepris le présent étude pour essayer de démontrer les interrélations entre les diverses étapes du diagnostic clinique et paraclinique des états intersexués chez l'enfant, ayant pour but d'établir un algorithme diagnostique adapté aux conditions présentes de nôtre pays.

MATERIEL ET MÉTHODES

On a pratiqué une étude rétrospective des dossiers cliniques d'une série de 18 enfants présentant des états intersexués, pris en charge dans nôtre service au cours de l'interval 1994 - 1998. L'âge des patients au moment de leur première admission dans le service de chirurgie a été compris entre 3 jours et 5 mois, les enfants nous étant adressés soit par les maternités, soit par les services de pédiatrie. Les types d'intersexualité observés ont été: pseudohermaphrodisme féminin (10 cas), pseudohermaphrodisme masculin (6 cas), dysgénésie gonadique pure (1 cas), hermaphrodisme vrai (1 cas).

Les méthodes diagnostiques employées, à part l'éxamen clinique, ont compris : études cytogénétiques (dans tous les cas), études hormonales (12 cas), échographie abdominale (10 cas), génitographie (3 cas), endoscopie uro-génitale (12 cas), laparotomie exploratrice (10 cas), étude histologique des échantillons bioptiques (10 cas).

RÉSULTATS

L'éxamen clinique est le premier pas diagnostique. Il permet l'évaluation du degré de virilisation des organes génitaux externes (selon la classification de Prader). Il a aussi pour but de rechercher des malformations associées et de préciser l'éxistence ou non d'une hérnie inguinale, bien fréquente dans beaucoup de cas d'intersexualité. L'éxamen clinique doit s'adjoindre d'un interrogatoire, visant à découvrir la présence d'antécédents familiaux de pathologie génito-urinaire (1).

Les études cytogénétiques sont pratiquées d'une manière systematique dans les cas d'intersexualité. Le dépistage de la chromatine séxuelle est utile, mais insufissant. Il doit ętre toujours complété par une détermination du caryotype sanguin et, quelques fois, une recherche de chimère sur les cellules sanguines ou les fibroblastes s'impose (2).

Les études hormonales qui nous sont accesibles visent deux directions :

a) la recherche d'un déficit enzymatique lié à une hyperplasie congénitale des surrenales (HCS) :
    - dosage plasmatique de la 17 - OH - progésterone
    - dosage urinaire des 17 - keto - et 17 - hydroxy - steroides ;
b) le dépistage d'une anomalie dans la sécrétion de testostérone (3).

L'échographie abdominale présente, d'une part, de nombreux avantages, étant une exploration d'imagérie non traumatique, repetable et moins chère que d'autres études d'imagérie. D'autre part, elle implique la collaboration d'un échographiste chevronné, pour correctement "lire" les vues, qui sont d'interpretation délicate, surtout chez le nourrisson (4).

La génitographie a deux buts :

a) d'opacifier le vagin, l'uterus, les trompes ;
b) d'objéctiver les rapports du vagin éventuel avec l'urètre postérieur.

La tomographie computerisée rèste une méthode diagnostique très fidèle, mais, étant donnés son coût élevé et l'accesibilité assez difficile, on la resèrve pour les rares cas dans lesquels la présence d'une tumeur sécretante de la surrénale ou des gonades est suspectée (5,6).

L'endoscopie du sinus urogénital permet de visualiser le niveau de l'abouchement vaginal dans l'urètre, au-dessus ou au-dessous du sphincter strié. Elle peut aussi certifier les anomalies comprenant une absence partielle du vagin.

La laparotomie exploratrice est d'habitude décidée dès qu'on a établi un diagnostic étiologique de l'ambiguité sexuelle et s'avère utile dans les cas ou des doutes persistent en ce qui concèrne l'identité des gonades et l'architecture des organes génitaux intèrnes. Les trouvailles intraoperatoires doivent être minutieusement décrites dans le compte-rendu opératoire (7).

L'étude histologique des échantillons bioptiques par un anatomo-pathologiste entraîné se fait soit de manière extemporanée, soit, le plus souvent, après une préparation classique du produit.

DISCUSSION

Toutes les méthodes diagnostiques présentées n'ont pas la męme valeur donc, pour tirer un maximum des possibilités de chacune, leur emploi doit ętre judicieusement décidé. À part les études échographiques et endoscopiques qui, pour ętre non-invasives sont aussi les moins couteuses, les autres méthodes ont des coûts assez élevés. Les études hormonales, cytogénétiques et histologiques nécessitent des kits de réactifs qui ne nous sont pas toujours accesibles et qui font s'accroître d'avantage le prix de l'examen par patient.

Pour ces raisons, on renonce quelques fois de pratiquer unes de ces investigations (la laparotomie exploratrice dans la plupart des cas de pseudohermaphrodisme féminin, les investigations hormonales pour préciser le type exact du bloc enzymatique dans certains cas de pseudohermaphrodisme masculin ou féminin). On a donc mis au point un algorithme diagnostique simplifié qui s'ajuste à nos conditions pratiques actuelles de travail mais, tout de męme, permet de garder un bon standard diagnostique et, surtout, thérapeutique.

CONCLUSIONS

On présente en guise de conclusion le schéma de nôtre algorithme diagnostique (fig. 1).

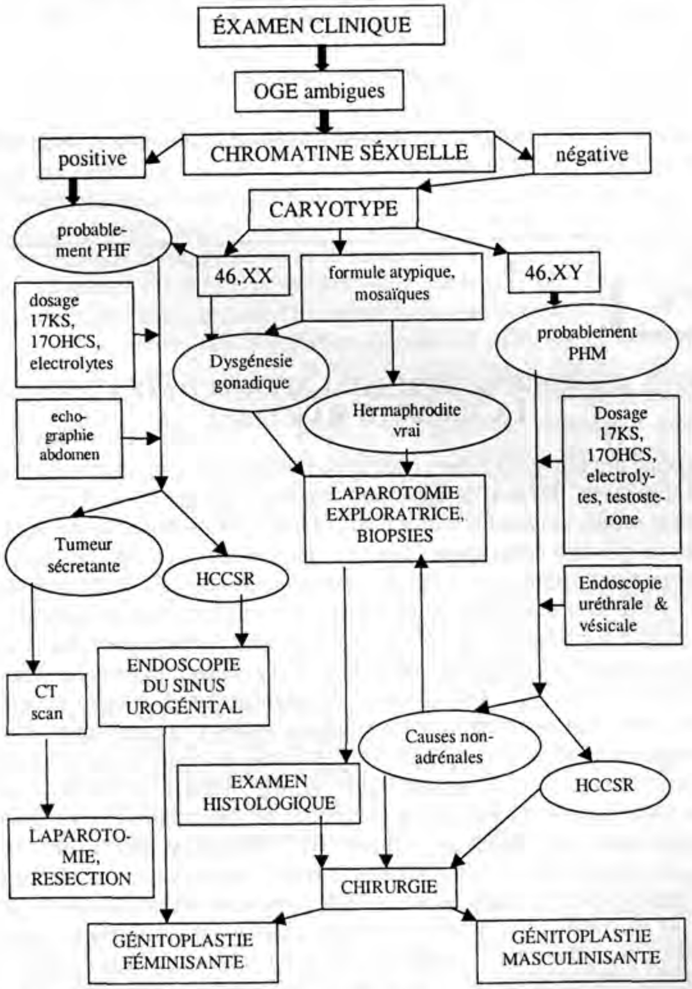

ÉXAMEN CLINIQUE
OGE ambigues
positive
CHROMATINE SÉXUELLE
négative
CARYOTYPE
probablement PHF
46,XX
formule atypique, mosaïques
46,XY
dosage 17KS, 17OHCS, electrolytes
Dysgénesie gonadique
probablement PHM
echographie abdomen
Hermaphrodite vrai
Dosage 17KS, 17OHCS, electrolytes, testosterone
LAPAROTOMIE EXPLORATRICE, BIOPSIES
Tumeur sécretante
HCCSR
Endoscopie uréthrale & vésicale
ENDOSCOPIE DU SINUS UROGÉNITAL
CT scan
Causes non-adrénales
EXAMEN HISTOLOGIQUE
HCCSR
LAPAROTOMIE, RESECTION
CHIRURGIE
GÉNITOPLASTIE FÉMINISANTE
GÉNITOPLASTIE MASCULINISANTE

Fig. 1. Schéma de l'algorithme diagnostique. OGE = organes génitaux éxternes ; PHF = pseudohérmaphrodisme féminin ; PHM = pseudohérmaphrodisme masculin ; 17KS = 17 cétostéroides ; 17OHCS = 17-hydroxycorticostéroides ; HCCSR = hyperplasie congénitale de la corticosurrénale

BIBLIOGRAFIE

1. Nihoul-Fékété C., Josso N., Ambiguités Sexuelles, in Cendron J, Schulman C, *Urologie pédiatrique*, Flammarion, Paris, 1985, 274-287.
2. Nihoul-Fékété C., Josso N., Intersexualité, les clés du diagnostic et de la décision du sexe d'élevage dans les premiers jours de la vie, *Bulletin de la Société des Sciences Médicale du Grand Duché de Luxembourg* - Chirurgie pédiatrique - Numéro spécial, 1987 - 124e année, 244-250.
3. Intersex States, *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy*, 15th Edition, Volume II, R Berkow & AJ Fletcher, edit. ; Merck, Sharp & Dohme Research Laboratories, Rahway, N.J., 1987, 270-272.
4. Donahoe P.K., Powell D.M., Treatment of intersex abnormalities, in Ashcraft K.W., Holder T.M., edit., *Pediatric Surgery*, 2nd ed., Philadelphia, W.B. Saunders, 1993, 740-765.
5. Ashcraft K.W., Adrenogenital syndrome, *Atlas of Pediatric Surgery*, Philadelphia, W.B. Saunders, 1994, 305-314.
6. Grigorescu Sido P., *Tulburări de diferenţiere sexuală în patologia infantilă*, ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1993, 159-170.
7. Donahoe P.K., Powell D.M., Lee M.M., Clinical management of intersex abnormalities, *Current Problems in Surgery*, 1991, 28(8) : 513-79.

NOUTATE

DEFICITUL ANDROGENIC PERINATAL ŞI CAPACITATEA COGNITIVĂ LA SUBIECŢII MASCULINI

Deficitul androgenic din hipogonadismul masculin şi îmbătrânirea par a determina modificări cognitive şi de dispoziţie. Terapia de substituţie androgenică ameliorează starea afectivă şi senzaţia de confort psihic, existând o relaţie pozitivă între testosteron şi interesul şi satisfacţia sexuală. În ceea ce priveşte capacitatea cognitivă, nu a putut fi interpretată unitar, întrucât evaluarea bazată pe teste psihologice a dus la rezultate contradictorii. Utilizarea potenţialelor evocate auditive permite o mai bună cuantificare a rezultatelor, prin evaluarea unor reacţii cerebrale care nu pot fi percepute de testele psihometrice. Testul utilizat este cunoscut sub numele de P300 şi constă în stimularea auditivă, cu înregistrarea undelor cerebrale şi măsurarea amplitudinii (între nivelul bazal şi vârful de stimulare) şi a latenţei (intervalul scurs până la apariţia undei celei mai înalte). Amplitudinea undelor obţinute prin acest test este corelată cu capacitatea de memorare şi depinde de numărul de neuroni participanţi la proces, iar latenţa este corelată cu viteza de reacţie la stimuli, depinzând de capacitatea de procesare şi deci de capacitatea cognitivă. Rezultatele prezentate au fost obţinute la un lot de subiecţi tineri cu hipogonadism hipogonadotrop idiopatic (HHI), înainte şi după 3 luni de tratament cu gonadotropi, comparativ cu un lot de subiecţi normali. La pacienţii cu HHI s-a remarcat o creştere atât a latenţei cât şi a amplitudinii undelor comparativ cu lotul martor. Tratamentul (de scurtă durată) cu gonadotropi a scăzut amplitudinea dar nu a îmbunătăţit latenţa. Acest fapt sprijină ipoteza unei dezvoltări insuficiente a capacităţii cognitive la pacienţii cu deficit androgenic perinatal. (Ozata M. et al., Event-related brain potentials in male hypogonadism, *J. Endocrinol. Invest.*, 1999, 22, 508-513)

Carmen Vulpoi

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2000 - vol. 104, nr. 1

INVESTIGAREA POTENŢIALULUI ANTIOXIDATIV NONENZIMATIC SANGUIN LA PACIENŢI CU ASTM BRONŞIC (NOTA II)

Florina Filip[*], D. Brănişteanu[**], Ana Iacobovici[***], Luminiţa Jerca[***], Gabriela Mancaş[****], Mihaela Cojocaru[***], O. Jerca[***], D. Busuioc
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa", Iaşi
Facultatea de Medicină
* Disciplina de Medicină Internă Ambulator Adulţi
** Disciplina de Fiziologie
*** Disciplina de Biochimie
**** Centrul Medical şi de Servicii de Sănătate şi Conducere, Iaşi

INVESTIGATION OF BLOOD NONENZYME ANTIOXIDANT POTENTIAL IN THE PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA (NOTE II) (Abstract) : Beside enzymatic systems, a wide range of nonenzyme compounds have antioxidant potential. Although each of these compounds functions by different mechanisms and at different levels in the chain of radical genesis, by their synergic action and whole effects they gain antioxidant capacity. Of the nonenzyme compounds investigated by us in blood from asthma patients the concentration of GSH, total -SH groups (G-SHT), nonprotein -SH groups (G-SHNP), malondialdehide-like (MDA) was determined and the G-SHT/G-SHNP ratio was calculated. In the blood of asthma patients we found a statistically significant increase of GSH ($p<0.001$), G-SHNP level ($p<0.001$) and an increase by 10% of G-SHT as compared to healthy subjects, fact determining the decrease of G-SHT/G-SHNP ratio. Radical-induced changes in the content of these nonenzyme biochemical parameters confirm, once again, the presence of oxidative stress in asthma patients, except for MDA, which decreases ($p<0.005$). **Key words** : BRONCHIAL ASTHMA, OXIDATIVE STRESS, REDUCED GLUTATHIONE, NONPROTEIN -SH GROUPS, TOTAL -SH GROUPS, MALONDIALDEHIDE.

INTRODUCERE

Eliberarea crescută de oxidanţi din leucocitele circulante (24), numărul crescut de leucocite sechestrate în microcirculaţia pulmonară şi spaţiul bronhoalveolar la astmatici pot crea o încărcare oxidantă crescută cu radicali liberi (14,28,29). Efectele biologice ale acestor specii sunt controlate *in vivo* de un spectru larg de mecanisme enzimatice şi nonenzimatice (biomarkeri de stres oxidativ) (10). Anterior am descris comportarea unor biomarkeri enzimatici ale căror modificări dovedesc prezenţa în sânge a stresului oxidativ la astmatici (Nota I). Prezenta lucrare se preocupă de consecinţele producerii radicalilor liberi asupra unor compuşi nonenzimatici cu virtuţi antioxidante la subiecţi normali şi cu astm bronşic.

MATERIAL ŞI METODE

Cercetările s-au efectuat pe două grupe de subiecţi : normali şi diagnosticaţi cu astm bronşic. Modul de selectare al bolnavilor s-a prezentat în altă lucrare (Nota I). Investigaţiile biochimice s-au adresat următoarelor determinări în sângele integral : glutationului redus (GSH) (8), grupelor --SH totale (-SHT) şi grupelor -SH neproteice (-SHNP) (25) şi a compuşilor tiobarbituric reactivi [TBARS, malondialdehid-like (MDA)] (16). Rezultatele s-au exprimat pe g hemoglobină determinată după metoda descrisă anterior (Nota I).

TABELUL I

Conţinutul GSH, a grupelor --SH totale, a grupelor --SH neproteice şi raportul grupe -SHT/--SHNP în sângele provenit de la subiecţi normali şi cu astm bronşic

	GSH γ/g Hb	-SH totale $\gamma.10^{-5}$/g Hb	-SH neproteice $\gamma.10^{-6}$/g Hb	Raport -SHT/-SHNP			
Subiecţi :	n	$m \pm \sigma$	n	$m \pm \sigma$	n	$m \pm \sigma$	
Normali	11	666,41± 169,04	11	516,38± 76,16	11	64,29± 14,61	8,03
Astmatici	15	1441,3±205,8 $p < 0,001$	13	571,72± 91,82	13	154,94± 22,01 $p < 0,001$	3,69

Legendă : n = număr de subiecţi ; m = media aritmetică ; s = abaterea standard ;
p = nivel de semnificaţie statistică, calculat în raport de subiecţi normali.

Prelucrarea statistică. Variaţiile în concentraţia compuşilor neenzimatici s-au comparat prin testul „t" Student. Rezultatele s-au exprimat ca media $m \pm s$. S-au considerat semnificative statistic valorile cu $p < 0,05$.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Nivelul GSH, a grupelor -SHT, a grupelor SHNP şi a raportului grupe -SHT/grupe -SHNP în sângele subiecţilor normali şi cu astm bronşic. Atenţia acordată acestei molecule mici (GSH), solubile şi utilizarea sa în scopul explorării patologiei stresului oxidativ asociat cu diferite stări de boală se datorează participării într-un sistem redox endogen tiol-dependent care asistă la o multitudine de fenomene biologice printre care detoxifierea radicalilor liberi (5) ; depleţia în acest tiol face ţesuturile susceptibile la stres oxidativ (18). După cum relevă datele din tabelul nr. I, la astmatici GSH etalează o creştere semnificativă statistic ($p < 0,001$) comparativ cu lotul de subiecţi martor, rezultate concordante cu afirmaţia conform căreia potenţialul oxidant crescut se asociază cu creşterea în sânge a markerilor de stres oxidativ (17,20). Richie şi colab. (19) găsesc şi la fumători creşterea GSH în sânge, considerând că una din explicaţii poate fi răspunsul adaptiv la încărcarea cronică oxidativă datorată fumului de ţigară care conţine diferiţi oxidanţi.

Dacă în unele afecţiuni pulmonare, concentraţia GSH în ţesut scade (4) forma predominantă rămâne cea redusă (4). Creşterea semnificativă statistic a GSH în sângele integral poate avea ca sursă ţesutul pulmonar (1) ca urmare a modificării permeabilităţii celulare (6) ; implicarea altor ţesuturi este greu de presupus deoarece au fost reţinuţi pentru investigaţii numai pacienţii care nu aveau alte afecţiuni concomitente (pulmonare, cardiace, hepatice, renale). Smith şi colab. (26) evidenţiază în lichidul de lavaj bronşioloalveolar de la astmatici concentraţii mari de GSH considerat a fi originar tot din plămâni.

Valoarea uşor mai mare a -SHT la astmatici versus subiecţi normali ar putea fi pusă pe seama creşterii conţinutului de GSH, după cum rezultă din datele tabelului I şi bazat pe constatarea făcută de Rahman şi colab. (17) care găsesc că la pacienţii cu astm stabil, grupele -SH proteice nu se modifică.

În sensul creşterii semnificative statistic ($p < 0,001$) evoluează şi -SHNP comparativ cu subiecţii normali probabil datorită în mare măsură ascendenţei GSH. Pentru că nivelul -SHT la pacienţii astmatici manifestă o creştere minoră (+10,72%), valoarea raportului -SHT/-SHNP scade pe seama creşterii semnificative statistic ($p < 0,001$) a acestora din urmă. Calcularea acestui raport pare să fie un semnal al prezenţei stresului oxidativ precum şi a statusului GSH, având în vedere şi constatarea făcută de Rahman şi colab. (17).

Conţinutul de compuşi tiobarbituric reactivi în sângele provenit de la subiecţi normali şi cu astm bronşic. Formarea peroxizilor lipidici este o caracteristică a multor stări de boală (30). Când peroxizii lipidici se acumulează, părăsesc locul de formare şi trec în sânge (30) unde se menţin până vor fi descompuşi de sistemele de apărare antiradicalică (de ex. GPx) sau eliminaţi pe cale renală (7). Creşterea lor în sânge, după datele din literatură, este o dovadă a apariţiei de modificări în membranele celulare sau subcelulare ale ţesuturilor şi organelor respective (30). Rezultatele consemnate în tabelul II care ilustrează scăderea concentraţiei MDA la pacienţii cu astm bronşic versus subiecţii martor, este surprinzătoare deoarece unele date din literatură demonstrează că la aceşti subiecţi stresul oxidativ este o prezenţă constantă (17), iar bolnavilor reţinuţi pentru investigare li s-a recomandat întreruperea tratamentului, dacă a fost posibil, cu o lună înainte de internare, dar fără a-i putea verifica. Cei care nu au putut respecta această condiţie au fost excluşi din experiment.

TABELUL II

Nivelul compuşilor tiobarbituric-reactivi MDA în sângele integral de la subiecţi normali şi cu astm bronşic

Subiecţi	MDA m moli/g hemoglobină $m \pm \sigma$
Normali (n=10)	3,49±0,54
Astmatici (n=10)	1,87±0,14 ($p < 0,05$)

Scăderea conţinutului de MDA nu înseamnă că peroxidarea lipidică nu are loc, situaţie în care s-a sugerat modificarea catabolismului aldehidelor (20). Astfel, în unele condiţii experimentale pe fond de stres antioxidativ nu s-a detectat MDA ; de ex. Evans (9) nu evidenţiază MDA în lichidul pulmonar obţinut de la subiecţi expuşi la NO_2, ci numai la cei care au inhalat aer, în timp ce Moshenim (15) imediat după expunerea la NO_2 evidenţiază cantităţi mai mari de diene conjugate decât MDA posibil datorită faptului că descompunerea dienelor conjugate formate iniţial este mai lentă decât formarea lor (22) şi sunt mai abundente decât produsul final (3). Nesincronizarea conţinutului de MDA cu cea de GSH ar fi în concordanţă cu ideea acreditată de alţi autori (18,31) că lipoperoxidarea crescută se datorează depleţiei de GSH. Importanţa GSH în contrabalansarea peroxidării lipidice este dovedită şi de cercetările efectuate de Scholz (23) pe microzomi hepatici de şobolan. De asemenea, NO (oxidul nitric), produs în cantităţi mai mari la astmatici (2,13,27) decât la subiecţi normali, este inhibitor al lipoperoxidării (12), iar după Rubbo şi colab. (21) această moleculă mică serveşte ca terminator al propagării reacţiilor de oxidare în lanţ al lipidelor membranare şi lipoprteinelor, datorită capacităţii ei de a reacţiona cu $LO^\bullet$ şi $LOO^\bullet$.

Scăderea MDA la pacienţii astmatici pe care i-am investigat s-ar mai putea justifica pe de o parte datorită diminuării peroxizilor lipidici folosiţi ca substrat de către GPx a cărei activitate tinde să crească, iar pe de altă parte posibil angajării MDA imediat ce se formează în reacţii cu grupele - NH_2 din proteine şi formarea de baze Schiff, cunoscut fiind faptul că MDA este reactiv tipic pentru aceste grupe (11).

CONCLUZII

Elucidarea mecanismelor moleculare ale astmului bronşic, o afecţiune în creştere în toată lumea, este necesară pentru înţelegerea, diagnosticarea şi tratarea bolii. Prezenţa stresului oxidativ este reflectată şi de modificările produse în conţinutul unor compuşi nonenzimatici precum GSH, grupe -SH totale şi grupe -SH neproteice. Calcularea raportului grupe -SH totale / grupe -SH neproteice care oferă indicaţii şi asupra nivelului GSH, pare sugestiv pentru diagnosticarea biochimică a astmului bronşic. Monitorizarea lipoperoxidării prin determinarea MDA pare să nu-şi găsească oportunitatea în cazul acestei afecţiuni.

BIBLIOGRAFIE

1. Bai C., Brown L.A.S., Jones D.P., Transport of glutatione from the vasculature to the alveolar type II cell, *Am. J. Physiol.*, 1994, 267 (Lung Cell. Mol. Physiol. 11), L447 - L445.
2. Barnes P.J., Liew F.Y., Nitric oxide and asthmatic inflammation, *Immunol. Today*, 1993, 16, 1034-1043.
3. Benedetti A., Comporti M., Formation, reactions and toxicity of aldehides produced in the course of lipid peroxidation in cellular membranes, *Bioelectrochim. Bioenergetics*, 1987, 18, 187-202.
4. Cantin A. M., Begin R.O., Glutathione and inflammatory disorders of the lung, *Lung*, 1991, 169,123-138.
5. Cikryt P., Feuerstein S., Wedel A., Selenium and non-selenium dependent glutathione peroxidations in mouse liver, *Biochem. Pharmacol.*, 1982,31,2873-2877.
6. Del Donno M., Chetta A., Foresi A., Lung epithelial permeability and bronchial responsiveness in subjects with stable asthma, *Chest*, 1997, 111, 1255-1260.
7. Draper H.H., Hadley M., Malondialdehyde determination as an index of lipid peroxidation. Methods, *Enzymol.*, 1990, 186, 421-431.
8. Ellman G., Tissue sulfhydryl groups, *Arch. Biochem. Biophys.*, 1959, 82, 70-77.
9. Evans M.J., Oxidant gases, *Environm. Health Perspect.*, 1984, 55, 85-96.
10. Freeman B.A., Crapo J.D., Biology of disease, free radicals and tissue injury, *Lab. Invest.*, 1982, 47, 412-426.
11. Haberland A., Rootwelt T., Saugstad O.D., Modulation of the xanthine oxidase/xantine dehydrogenase ratio by reaction of malondialdehide with NH_2-groups, *Eur. J. Clin. Biochem.*, 1994, 32, 267-272.
12. Kanner J., Harel S., Granit R., Nitric oxide, an inhibitor of lipid oxidation by lipoxigenase, ciclooxigenase and hemoglobin, *Lipids*, 1992, 27, 46-48.
13. Kharitonov S.A., Yates S.D., Robins R.A., Increased nitric oxide in exhaled air asthmatic patient, *Lancet*, 1994, 343, 133-135.
14. Kelly C.A., Ward C., Stenton S.C., Number and activity of cells obtained at bronhoalveolar lavage in asthma, and their relationship to airway responsiveness, *Thorax*, 1988, 43, 687-692.
15. Mohsenim V., Lipid peroxidation and antielastase activity in the lung under stress: role of antioxidant defense, *J. Appl. Physiol.*, 1991, 70, 1456-1462.
16. Placer Z.A., Cushman L.L., Estimation of product of lipid peroxidation in biological systems, *Anal. Biochem.*, 1996, 16, 359-364.
17. Rahman I., Morrison D., Donaldson K., Systemic oxidative stress in asthma, CPOD, and smokers, *Am. J. Crit. Care Med.*, 1996, 154, 1055-1060.
18. Reed D.J., Farris M.W., Gluatathione depletion and susceptibility of the oxidative stress, *Pharmacol. Rev.*, 1984, 36, 25S-33S.
19. Richie J.P., Skowronski L., Abraham P., et al., Blood glutathione concentrations in a large scale human study, *Clin. Chem.*, 1996, 42(1), 64-70.
20. Rojas C., Candenas S., Perez-Campo R., Effect of vitamin on antioxidants, lipid peroxidation, and GSH system in the normal guinea pig heart, *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 1994, 40, 411-420.

21. Rubbo H., Radi R., Trujillo M., Nitric oxide regulation superoxide and peroxinitrite-dependent lipid peroxidation, *J. Biol. Chem.*, 1994, 269, 26066-26075.
22. Schnitzer E., Făinaru M., Lichtenberg D., Oxidation of low density lipoprotein upon secvential exposure to copper ions, *Free Rad. Res.*, 1995, 23, 137-149.
23. Scholz E.R., Graham S.K., Reddy C.C., Gluthatione disulfide enhances the reduced gluthatione inhibition in rat liver microsomes, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1990, 166(2), 960-966.
24. Sedgwick J.B., Geiger K.M., Bisse W.W., Superoxide generation by procuce eosinofils from patients with asthma, *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1990, 142, 120-125.
25. Sedlack J., Lindsey R.H., Estimation of total protein-bound and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent, *Anal. Biochem.*, 1968, 25, 192-205.
26. Smith L.J., Houston M.,Anderson J., Increased levels of glutathione in broncho-alveolar lavage fluid from cells of patients with asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1993, 147, 1461-1464.
27. Springall D.R., Hamid O.A., Buttery L.K.D., Nitric oxide synthase induction in airways of asthmatic subjects (Abstract), *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1993, 147, A515.
28. Vachier I., Damon M., Doucen C., Increased oxygen species generation in blod monocytes of astmatic patients, *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1992, 146, 1161-1166.
29. Xia Y., Zweiter J.A., Superoxide and peroxinitrite generation from inductible nitric oxide synthase in macrophages, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1997, 94, 6954-6958.
29. Yagi K., Lipid peroxides and human diseases, *Chem. Phys. Lipids*, 1987, 47, 337-351.
30. Younes M., Siegers C.P., The role of iron in the paracetamol - and -CCI - induced lipid peroxidation and hepatotxicity, *Chem. - Biol. Interact.*, 1985, 55, 327-334.

NOUTATE

SFINGOZIN-1-FOSFAT: MEDIATOR EXTRACELULAR SAU MESAGER SECUND INTRACELULAR?

În ultimii ani au fost studiaţi din ce în ce mai mult mediatorii lipidici bioactivi sintetizaţi din fosfolipidele membranare. S-a crezut mult timp, datorită caracterului lor lipofil, că aceşti mediatori funcţionează exclusiv ca mesageri secunzi extracelulari. În urma activării celulei, sfingomielina membranară este degradată la ceramidă, apoi la sfingozină, de către enzime specifice. Sfingozin kinaza (SPK) fosforilează sfingozina pentru a forma sfingozin-1-fosfat (SPP). SPP este degradat de 2 enzime: o liază şi o fosfatază. SPP are, ca principal efect biologic, un rol mitogen, prin activarea MAP-kinazei (subfamilia ERK - extracellular signal regulated kinases). Administrarea exogenă a SPP determină, în culturile de celule endoteliale, diferenţierea şi organizarea în structuri tubulare. Efectul SPP pare însă a nu se datora doar pătrunderii în celulă prin caracterul lipofil al moleculei ci şi activării unui receptor specific membranar (EDG-1) aparţinând superfamiliei receptorilor cuplaţi cu proteine G şi având afinitate pentru liganzi lipidici. Activarea ulterioară a MAP-kinazei este mediată de activarea unei proteine G_i. Aceste lipide par a juca un rol fundamental în creşterea şi supravieţuirea celulară, deoarece majoritatea celulelor exprimă receptori din această familie. SPP îşi exercită rolul mitogen atât ca mesager secund intracelular, dar şi în manieră autocrină, fiind secretat de celulă şi cuplându-se cu receptorii specifici membranari. (Hla T., Lee M-L., Ancellin N., Liu C.H., Thangada S., Thompson B. D., Kluk M., *Biochem. Pharmacol.*, 1999, 58, 201-207).

Walther Bild

NOUTĂŢI

PREVENIREA COMPLICAŢIILOR VASCULARE ÎN DIABET

Hiperglicemia produce complicaţii vasculare în boala diabetică, posibil prin activarea protein kinazei C şi recent au fost furnizate dovezi concludente că activarea acesteia poate conduce la o întreagă gamă de disfuncţii vasculare în diabet. Activarea protein kinazei C indusă de hiperglicemie pare să se datoreze unei creşteri a nivelelor diacilglicerolului, un activator fiziologic al protein kinazei C. Studii efectuate pe culturi celulare, animale de experienţă şi la pacienţi diabetici au demonstrat că inhibarea enzimei în cauză prin inhibitori specifici poate preveni numeroasele tulburări vasculare retiniene, renale şi cardiovasculare induse de diabet. În plus, s-a demonstrat că mari doze de vitamina E scad nivelele diacilglicerolului, prevenind astfel apariţia unor tulburări vasculare retiniene şi renale. (Bursell S.E., King G.L., Can protein kinase C inhibition and vitamin E prevent the development of diabetic vascular complications?, *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 1999, 45, 2-3, 169-182)

Dan Lupaşcu

ALCOOLUL ŞI PROTECŢIA VASCULARĂ

Radicalii liberi sunt implicaţi în formarea aterosclerozei şi apariţia trombozelor. Prin urmare, în ultimii ani s-a manifestat un interes considerabil privind rolul lor în apariţia tulburărilor ischemice cerebrale. Observaţiile experimentale sugerează că antioxidanţii ar putea reduce vasospasmul arterial cerebral, mărimea infarctului şi preveni dezvoltarea aterosclerozei şi apariţia trombozelor. Totuşi, dovezile clinice ale acestor efecte benefice deocamdată lipsesc. Alcoolul poate acţiona fie ca antioxidant, fie ca oxidant, şi ingerarea sa pare să exercite atât efecte benefice, cât şi nedorite asupra atacurilor cerebrale, aceasta depinzând de cantitate. Un consum de alcool uşor până la moderat se pare că previne ateroscleroza carotidiană, o cauză majoră a atacurilor ischemice. Metabolismul etanolului în pereţii vaselor sanvine poate antagoniza oxidarea LDL şi prin urmare previne dezvoltarea aterosclerozei. În plus, etanolul şi compuşii fenolici din vin ar putea împiedica agregarea plachetară, împiedicând formarea trombuşilor. Rămâne de văzut dacă aceste efecte pot avea o importanţă clinică. (Hillbom M., Oxidants, antioxidants, alcohol and stroke, *Front. Biosci.*, 1999, 4, 67-71)

Dan Lupaşcu

MEASLES BEFORE AND AFTER THE INTRODUCTION OF MEASLES VACCINE. EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL DATA

Diana Chiriac
Bacău District Hospital

MEASLES BEFORE AND AFTER THE INTRODUCTION OF MEASLES VACCINE. EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL DATA (Abstract): This study included 4413 measles cases admitted to the Clinic of Infectious Diseases of Bacau Hospital during a 24-year interval. These cases are illustrative for two distinct periods: before measles vaccine was introduced and used (1974-1978) with 2311 cases, and after the vaccine was used (1979-1997) with 2102 cases (divided in three groups representing 3 periods characterized by distinct demographic features and vaccination schedules). Before widespread use of measles vaccine, morbidity by clinical measles corresponded to a classical endemic-epidemic situation, and the incidence of measles was highest in newborns (51.15%) and young children (38.90%). Since the development and use of live measles vaccine, epidemics of measles showed a marked decrease in morbidity, longer interepidemic intervals, and changes in the age group in which measles occurs. Thus, the highest incidence was recorded in adolescence (27.85%) and young adulthood (24.05%) (interval 1995-1997). The number of vaccine failures increased from 4.38% in 1982 to 48.03% in 1997. The severe clinical forms decreased from 23.93% in the prevaccination period to 1.90% in the interval 1995-1997. During the prevention period the moderate and mild forms prevailed, and complication rate was low. Measles lethality of 2.76% in prevaccination period dropped to 0.63% in the interval 1995-1997. **Key words**: MEASLES, VACCINE, EPIDEMIC, PREVENTION.

The introduction and use of measles vaccine determined a decrease in the incidence of measles, longer interepidemic intervals, and has changed the age group in which measles occurs.

MATERIAL AND METHOD

The study included 4413 measles cases admitted to the Clinic of Infectious Diseases of Bacau Hospital during a 24-year interval. The cases illustrate two distinct periods:

- prevaccination period (1974-1978) - 2311 cases
- vaccination period (1979-1997) - 2102 cases

The immunized cases were divided into 3 groups, representing 3 periods with different demographic features and vaccine administration schedules:

- interval 1979-1989 - one-dose vaccination programs scheduled once or twice a year - characterized by a high mortality rate (1484 cases);
- interval 1990-1994 - one-dose vaccination programs scheduled twice a year - characterized by a drop in natality (460 cases);
- interval 1995-1997 - two-dose schedule, the second dose at entry to primary school - characterized by a low natality (158 cases).

RESULTS

The measles cases admitted to the Clinic of Infectious Diseases of Bacau Hospital in the interval before the introduction and use of measles vaccine (1974-1978) corresponded to a classical endemic-epidemic situation. During this 5-year interval 2311 children with measles had been admitted. Figure 1 shows a high admission rate during 4 consecutive years (interval 1975-1978) with a peak in 1976 (553 cases), and a bottom in 1974 (270 cases). Since the introduction of immunization program in May-June 1979, the number of admitted measles cases pro-

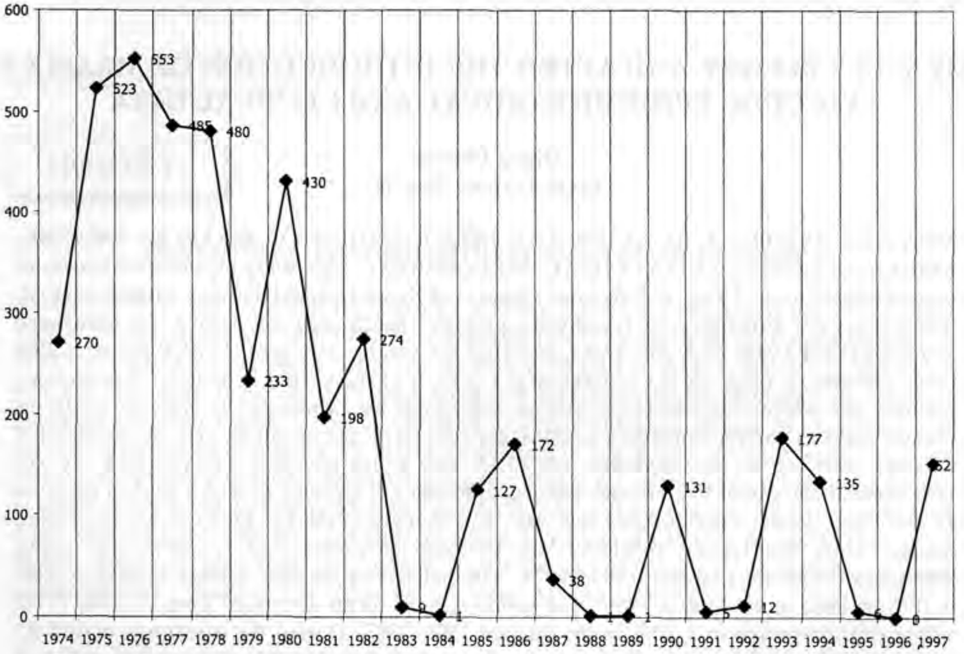


Fig. 1. Yearly distribution of measles cases admitted during the interval 1974-1997

gressively dropped. However, measles epidemics were observed every 2-3 years. Thus, 274 measles cases were admitted in 1982, 172 cases in 1986, 177 cases in 1993, and 158 cases in 1997. During the interepidemic years, the number of admissions dropped to 1-6 patients per years.

In the prevaccination period of the 2311 admitted measles cases 51.15% were newborns and 38.90% were children aged 1-4 years (table I). In the early vaccination period (1979-1989), the most affected age group was the newborns (49.27%), followed by the 1-4 years age group (33.76%). In the interval 1990-1994, characterized by a decreased natality, a decline of the admissions for measles and a prominent change in the age group in which measles occurs were recorded. Thus, age group 0-12 months accounted for 24.78% of all admissions, age group 1-4 years for 25.22%, while in the age groups 5-9 and 10-14 years the admissions increased to 12.39% and 13.48%, respectively, reaching 22.39% in the age group 15-24 years. Since 1995, when a two-dose schedule was introduced (the second at the entry to primary school), the incidence of measles was lowest in the age groups 0-12 months (16.45%) and 1-4 years (12.66%), but was higher in the age groups 10-14 years (27.85%) and 15-24 years (24.05%). Vaccine failures increased from 4.38% in the epidemic year 1982 to 48.03% in the epidemic year 1997 (table II). In the epidemic years 1986 and 1993 the most affected age group was 5-9 years (56.67% and 66.67%, respectively) followed by age group 1-4 years (42.11%, and 48%, respectively). In the epidemic year 1997, the number of admitted cases with vaccine failure increased in the age group 10-14 years by 70.45%, age group 5-9 years by 68.18% and age group 15-24 years by 52.78%. These data may represent an epidemiological evidence of second vaccine failure.

TABLE I

Age distribution of measles cases admitted before and after the introduction of vaccination

Interval	Total cases	0-12 mns	1-4 yrs	5-9 yrs	10-14 yrs	15-24 yrs	25-34 yrs
1974-1978	2311 %	1182 51.15	899 38.90	203 8.78	13 0.56	14 0.61	– –
1979- 1989	1484 %	731 49.26	501 33.76	126 8.49	85 5.73	37 2.49	4 0.27
1990-1994	460 %	114 24.78	116 25.22	57 12.39	62 13.48	103 22.39	8 1.74
1995-1997	158 %	26 16.45	20 12.66	23 14.56	44 27.85	38 24.05	7 4.43

TABLE II

Age distribution of admitted measles cases/ vaccine failures in the epidemic years

Epidemic year	Total cases/ vaccine failures	0-12 mns	1-4 yrs	5-9 yrs	10-14 yrs	15-24 yrs	25-34 yrs
1982	274/12 4.38%	113/4 3.54%	106/8 7.55%	29/0 –	25/0 –	1/0 –	– –
1986	172/29 16.86%	81/2 2.46%	19.8 42.11%	30/17 56.67%	18/2 11.11%	20/0 –	4/0 –
1993	177/55 31.07%	48/5 10.42%	50/24 48.00%	18/12 66.67%	27/9 33.33%	33/5 15.15%	1/0 –
1997	152/73 48.03%	23/1 4.35%	20/7 35.00%	22/15 68.18%	44/31 70.45%	36/19 52.78%	7/0 –

By comparing the seasonal distribution of measles cases it was found that while in the prevaccination period most admissions were recorded during winter and spring (31.67% and 30.00%, respectively), after measles vaccine was introduced admissions were more common during spring and summer : interval 1979-1989 - 34.23 and 37.80%, respectively ; interval 1990-1994 - 58.48 and 22.17%, respectively, and interval 1995-1997 - 19.62 and 36.08%, respectively.

The mean prodrome duration in the prevaccination period was 4,62 days, ranges 3 to 6 days, while in the vaccination period 1979-1997 it was 3.9 days, ranges 2 to 5 days. As to the mean duration of fever, this was 3.12 days for the prevaccination period and 2.56 days for the vaccination one.

The severe clinical forms decreased from 23.93% in the prevaccination period to 1.90% in the interval 1995-1997, but there was an increase in the number of mild clinical forms from 11.55% in the prevaccination period to 39.87% in the interval 1995-1997. The incidence of measles complications decreased from 62.26% in the prevaccination period to 55.26% in the interval 1979-1989, 27.39% in the interval 1990-1994, and 18.98% in the interval 1995-1997.

Among the complications of measles, bronchopneumonia was by far the most common and severe, being the major cause of death. The frequency of bronchopneumonia decreased from 22.41% in the prevaccination period to 14.35% in the interval 1979-1989, 4.56% in the interval 1990-1994, and 1.26% in the interval 1995-1997. In newborns, the frequency of bronchopneumonia decreased from 29.36% in the prevaccination period to 7.69% in the interval 1995-1997. It is worth mentioning that no bronchopneumonia was recorded in vaccine failure cases. Acute bronchiolitis

decreased from 2.68% in the prevaccination period to 0.43% in the interval 1990-1994. Acute laryngitis showed a decrease from 11.59% in the prevaccination period to 5.86% in the interval 1990-1994. In the prevaccination period, pneumonia in the older child and young adult had a frequency of 1.34% and reached 5.69% in the interval 1995-1997 (increase explained by "adulthood shift of measles"). Measles encephalitis decreased from 0.69% in the prevaccination period to 0.21% in the interval 1990-1994. Death rate by measles was of 2.76% in the prevaccination period and 1.48% in the interval 1979-1989, 0.65% in the interval 1990-1994, and 0.63% in the interval 1995-1997. Death rate by measles in the newborns was 3.97% in the prevaccination period dropping to 2.63% in the interval 1990-1994. In the interval 1995-1997 no death was recorded in the age group 0-12 months. In the age group 1-4 years there was a death rate of 1.89% in the prevaccination period and 0.60% in the interval 1979-1989. In the interval 1995-1997 one death was recorded in the age group 5-9 years (pneumonia and parapneumonic pleurisy in a child with HIV infection).

CONCLUSIONS

1. Morbidity by hospitalized measles before the introduction and use of measles vaccine corresponded to an endemic--epidemic situation, while in the vaccination period the number of admissions were much decreased.
2. During prevaccination period measles was prevalent in the newborn and age group 1-4 years, while after vaccine was introduced a shift to age groups 10-14 and 15-24 years was recorded.
3. Since the introduction of measles vaccine the number of admissions with vaccine failure increased from 4.38% in 1982 to 48.03% in 1997 - epidemiological evidence of the failure of second vaccination.
4. The severe clinical forms decreased from 23.93% in the prevaccination period to 1.90% in the interval 1995-1997. The moderate and mild clinical forms and a low complication rate were common after the vaccine was used.
5. Death by measles was 2.76% during the prevaccination period and 0.63% in the interval 1995-1997.

REFERENCES

1. Cazacu E., Bălan A., Dinică V., Evoluţia morbidităţii şi mortalităţii prin rujeolă în România după introducerea vaccinarii antirujeolice, *Bact. Virusol. Epidem. Parazit.*, 1994, 1-2, 34-45.
2. Drăgan M., *Rujeola*, Viaţa Medicală Românească, Bucureşti, 1998.
3. Davis R., Lutte contre rougeole, *Med. Trop.*, 1992, 52, 285-289.
4. Grendel D., Rougeole et rubeole, *Revue du Praticien*, 1997, 47, 1434-1437.
5. Markowitz L.E., Pattern of transmission outbreaks in the United States 1985-1986, *N. Engl. J. Med.*, 1989, 320, 75-77.
6. Măgureanu A., Feller E., Date privind epidemiologia rujeolei în România, *Studii şi Cercetări Virusol.*, 1993, 24, 261-279.
7. Mihalache Doina, Luca V., Luca Cătălina, Munteanu Silvia, Chiriac Doina, Miftode Egidia, Corcaci Carmen, Consideraţii clinico-evolutive asupra 492 cazuri de rujeolă internate în Clinica de Boli Infecţioase Iaşi în anul 1997, *Rev. Med. Chir.*, Iaşi, 1998, 102, 3-4, 114-116.
8. Romaniuc Angela, Aspecte epidemiologice actuale ale rujeolei în Moldova, *Jurnal de Medicină Preventivă*, 1995, 3, 1-2, 121-126.
9. Vitek C.R., Redd S.C., Reed S.B., Hadler S.C., Trends in importation of measles to the United States 1986-1994, *JAMA*, 1997, 27, 24, 1952-6.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2000 - vol. 104, nr. 1

EVALUAREA TESTULUI ELISA CU TRUSE PYLORAGEN IgG ŞI IgA ÎN DIAGNOSTICUL INFECŢIEI CU *HELICOBACTER PYLORI* LA COPII

Gabriela Coman[*], M. Burlea[*], F. Butnaru[**], Luminiţa Iancu[*], Doina Mihăilă[**]
[*] Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr. T. Popa” Iaşi
[**] Spitalul Clinic de Copii „Sfânta Maria” Iaşi

ASSESSMENT OF THE ELISA TEST USING PYLORAGEN IgG AND IgA KITS IN THE DIAGNOSIS OF THE *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION IN CHILDREN (Abstract): The serological tests in chronic gastritis with *H.pylori* represents a non-invasive and global diagnostic method for the detection specific antibodies of IgG and IgA type. The use of the different current available ELISA kits requires preliminary assessment of their performances, in correlation with patient's age and prevalence of the *H.pylori* infection in a given teritory. We have studied sensitivity, specificity and positive and negative predictive values of the ELISA kits Pyloragen IgG and Pyloragen IgA (Hycor) in children from the north-east part of the Moldova county (Romania) and founded values of 84.5%; 90.5%; 90.9%; 87.0%, respectively, for IgG and 74.5%; 71.6%; 73.6%; 72.2%, respectively, for IgA. These results allowed us to conclude that the Pyloragen IgG kit, which give a sensitivity and predictive positive value more than 90%, can be used as preendoscopic screening of children with chronic dyspeptic symptoms, contributing by this way to the decreasing of the number of children subjected to a oesophago-gastro-duodenal endoscopy. **Key words**: ELISA, *HELICOBACTER PYLORI*, DIAGNOSIS

Infecţia cu *H.pylori* se însoţeşte în marea majoritate a cazurilor de prezenţa în ser a anticorpilor (Ac) specifici, ce a permis considerarea examenului serologic ca test neinvaziv şi global de diagnostic al gastritei de tip B, cea mai utilizată în acest scop fiind reacţia imunoenzimatică.

Diferite truse ELISA sunt în prezent comercializate, ale căror performanţe nu s-au dovedit întotdeauna identice cu cele prezentate de firmele producătoare, rezultatele putând fi influenţate de vârsta pacienţilor şi prevalenţa regională a infecţiei (3, 8).

În studiul realizat ne-am propus să urmărim cum funcţionează trusele Pyloragen IgG şi IgA (Hycor) în diagnosticul infecţiei cu *H.pylori* la copii din zona de nord-est a Moldovei, în perspectiva utilizării acestora pentru triajul preendoscopic al pacienţilor cu manifestări dispeptice (2, 6).

MATERIAL ŞI METODĂ

Au fost luaţi în studiu 301 copii din judeţul Iaşi şi localităţi limitrofe, cu vârste între 2-16 ani, cu fenomene digestive superioare, investigaţi pentru prima dată endoscopic, de la care s-au prelevat fragmente de mucoasă gastrică pentru evaluarea prezenţei *H.pylori* şi a leziunilor histopatologice. Infecţia cu *H.pylori* a fost urmărită prin testul ureazei preformate ("in house test"), examen microscopic al frotiului colorat cu fucsină Gram şi examen microscopic al secţiunilor histologice colorate Giemsa modificat.

În aceeaşi zi cu endoscopia gastro-duodenală, de la copiii respectivi s-au recoltat aproximativ 3 ml sânge venos, serul obţinut servind pentru decelarea Ac specifici de tip IgG şi IgA cu truse Pyloragen (Hycor). A fost respectată metodologia recomandată de fabricant, care a permis înregistrarea de rezultate pozitive, negative şi echivoce.

Testele invazive au constituit referinţa la care s-au raportat rezultatele examenelor serologice pentru determinarea sensibilităţii, specificităţii, valorii predictiv pozitive şi negative ale acestora.

Pentru verificarea reproductibilităţii rezultatelor cu trusa Pyloragen IgG, au fost testate serurile de control şi 4 seruri de la bolnavi de câte 3 ori în 3 şedinţe de lucru diferite, calculându-se deviaţia standard şi coeficientul de variaţie intra- şi inter-test.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

158 copii (52,5%) au fost consideraţi *H.pylori* pozitivi prin examinarea biopsiilor gastrice (cel puţin 2 teste concordant pozitive) şi 143 *H.pylori* negativi (cu toate cele 3 teste negative).

Rezultatele determinărilor serologice la cele 2 categorii de pacienţi sunt prezentate în tabelul I.

După eliminarea serurilor cu încadrare echivocă (2,9% pentru IgG şi 17,6% pentru IgA) s-au calculat pe baza rezultatelor obţinute sensibilitatea, specificitatea, predicţia pozitivă şi negativă a IgG şi IgA, valorile respective fiind redate în tabelul II.

Valorile înregistrate la copiii investigaţi sunt mai mici decât cele menţionate de fabricant (tabel III), în special pentru IgA şi în concordanţă cu alte studii care atestă un răspuns serologic predominant de tip IgG în infecţia cu *H.pylori* (1, 4, 10); totuşi, 5 copii *H.pylori* pozitivi (1,3%), au reacţionat numai prin Ac de tip IgA, fenomen semnalat şi de alţi autori (4) la aproximativ 2 % din pacienţii investigaţi.

Fauchère (2) menţionează valori de sensibilitate si specificitate >90% pentru trusele de diagnostic serologic cele mai performante. Pyloragen IgG a demonstrat mai ales o bună specificitate (90,5%).

Sensibilitatea mai redusă poate fi explicată prin:

- existenţa unor reacţii fals negative, mai ales la copii la care infecţia cu *H.pylori* poate fi surprinsă în faza precoce, situaţie întâlnită mai frecvent în ţările subdezvoltate economic (7);
- lipsa de răspuns prin acest tip de Ig la un număr mic de pacienţi, aspect dovedit de unii autori prin teste serologice repetate (3).

Pe de altă parte, sunt recunoscut posibile rezultatele fals pozitive:

- în infecţii determinate de *C. jejuni*, întâlnite cu o frecvenţă mai mare la copii faţă de adulţi;
- în infecţii cu *H. pylori* eliminate printr-o antibioterapie din alte raţionamente (copiii beneficiază de asemenea tratamente mult mai frecvent decât adulţii), titruri remanente putându-se înregistra după o lungă perioadă de timp (5).

Reproductibilitatea rezultatelor cu trusa Pyloragen IgG verificată prin calcularea deviaţiei standard şi a coeficientului de variaţie intra- şi inter-test cu serurile de control şi 4 seruri de la pacienţi a fost corespunzătoare (tabel IV). Rezultatele înregistrate sunt comparabile cu ale producătorului si cu cele obţinute de alţi autori ce au folosit truse cu alte tipuri de antigene, considerate cu precizie înaltă (9).

TABEL I

Rezultatele examenului serologic cu truse Pyloragen IgG şi IgA la copii *H.pylori* pozitivi sau negativi

H. pylori în biopsii gastrice	IgG			IgA		
	pozitiv	negativ	echivoc	pozitiv	negativ	echivoc
pozitiv	131	24	3	95	33	30
negativ	13	124	6	34	86	23

TABEL II

Performanţele truselor Pyloragen IgG şi IgA în diagnosticul infecţiei cu *H.pylori* la copii

ELISA	sensibilitate %	specificitate %	predicţie pozitivă %	predicţie negativă %
IgG	84,5	90,5	90,9	83,7
IgA	74,2	71,6	73,6	72,2

TABEL III

Performanţele truselor Pyloragen IgG şi IgA în diagnosticul infecţiei cu *H.pylori* raportate de producător (Hycor, California)

ELISA	sensibilitate %	specificitate %	predicţie pozitivă %	predicţie negativă %
IgG	98,6	96,5	98,5	96,5
IgA	90,2	99,0	99,5	81,1

TABEL IV

Verificarea reproductibilităţii rezultatelor inter- şi intra- test cu truse Pyloragen IgG

	Ziua I			Ziua II			Ziua III			Intra-test (n=3)		
	M	DS	CV	M	DS	CV	M	DS	CV	M	DS	CV
B	0,03	0,01	27,96	0,05	0,01	12,24	0,04	0,01	13,32	0,04	0,01	28,51
N	0,12	0,02	14,64	0,13	0,01	10,40	0,15	0,03	19,36	0,14	0,02	17,27
C	0,51	0,06	11,51	0,54	0,06	10,85	0,68	0,06	8,73	0,58	0,09	15,60
P	0,78	0,07	9,18	0,72	0,04	4,99	0,87	0,05	6,16	0,79	0,08	10,36
X	0,24	0,03	11,54	0,27	0,10	36,05	0,19	0,02	12,53	0,23	0,06	26,03
Y	0,47	0,01	1,39	0,46	0,05	11,98	0,55	0,04	6,44	0,49	0,05	11,08
Z	0,83	0,07	7,90	0,80	0,06	7,78	0,73	0,07	9,33	0,79	0,07	9,18
Q	1,55	0,05	3,03	1,53	0,12	7,55	1,41	0,18	12,77	1,50	0,13	8,49

Legenda: B = blanc
N = ser control negativ
C = ser control cut-off
P = ser control pozitiv
X = ser pacient AB - 8 ani
Y = ser pacient PB - 14 ani
Z = ser pacient PN - 12 ani
Q = ser pacient RC - 15 ani
M = media absorbanţei la 450 nm
DS = Deviaţia standard
CV = Coeficientul de variaţie [%]

În concluzie, ELISA Pyloragen IgG, cu specificitatea şi valoarea predictivă pozitivă >90% poate fi folosită ca test neinvaziv şi rapid de diagnostic al infecţiei cu *H.pylori* în triajul preendoscopic al copiilor dispeptici. ELISA Pyloragen IgA are valoare adiţională modestă de diagnostic, putând fi utilizată facultativ.

BIBLIOGRAFIE

1. Best L.M., Veldhuyzen van Zanten S.J.O., Sherman P.M., Bezanson G.S., Serological detection of *Helicobacter pylori* antibodies in children and their parents, *J. Clin. Microbiol.*, 1994, 32, 5, 1193-1195.
2. Fauchère J.L., Present et avenir de la serologie anti-*Helicobacter pylori*, *Lettre de l'Infectiologue*, 1996, 11, suppl.5, 4-10.

3. Goosens H., Glupczynski I., Burette A., Van den Borre C., Butzler J.P., Evaluation of a commercially available second-generation imuunoglobulin G enzime immunoassay for detection of *Helicobacter pylori* infection, *J. Clin. Microbiol.*, 1992, 30, 1, 176-180.
4. Gramberg C., Mansikka A., Lehtonen O.P., Kujari H., Gronfors R., Nurmi H., Raiha I., Stahlberg M.R., Leino R., Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection by using Pyloriset EIA-G and EIA-A for detection of serum immunoglobulin G (IgG) and IgA antibodies, *J. Clin. Microbiol.*, 1993, 31, 6, 1450-1453.
5. Leheij R.J.F., Witteman E.M., Bloembergen P., de Koning R.W., Jansen J.B.M.J., Veerbek A.L.M., Short-term follow-up by serology of patients given antibiotic treatment for *Helicobacter pylori* infection, *J. Clin. Microbiol.*, 1998, 36, 5, 1193-1195.
6. Oksanen A., Veijola L., Sipponen P., Schauman K.O., Rautelin H., Evaluation of Pyloriset Screen, a rapid whole-blood diagnostic test for *Helicobacter pylori* infection, *J. Clin. Microbiol.*, 1998, 36, 4, 955-957.
7. Perez-Perez G.I., Taylor D.H., Bodhidatta L., Wongsrichanalai J., Baze W.B., Dunn B.E., Echeverria P.D., Blash M.J., Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in Thailand, *J. Infect. Dis.*, 1990, 160, 1237-1240.
8. Schembri M.A., Lin S.K., Lambert J.R., Comparison of commercial diagnostic tests for *Helicobacter pylori* antibodies, *J. Clin. Microbiol.*, 1993, 31, 10, 2621-2624.
9. Talley N.J., Kost L., Haddad A., Zinsmeister A.R., Comparison of commercial serological tests for detection of *Helicobacter pylori* antibodies, *J. Clin. Microbiol.*, 1992, 30, 12, 3146-3150.
10. Van de Wouw B.A.M., de Boer W.A., Jansz A.R., Roymans R.T.J.M., Staals A.P.G., Performance of three commercially available ELISAs in detecting *Helicobacter pylori* infection when compared to biopsy-dependent diagnosis, *J. Clin. Microbiol.*, 1996, 34, 1, 94-97.

NOUTATE

ROPIVACAINA ÎN CHIRURGIA PEDIATRICĂ

Ropivacaina este un nou anestezic folosit în anestezia loco-regională, recent introdus în practică, la adulţi. Principalele sale caracteristici sunt: blocul motor mai bun pregnant, cardiotoxicitatea redusă şi o durată a anesteziei similară cu a bupivacainei. În literatură, până în prezent, sunt puţine date referitoare la utilizarea ropivacainei la copii. Un grup de anestezişti din Genoa (Italia) şi Stockholm (Suedia) şi-au propus studierea comparativă a ropivacainei cu bupivacaina utilizate la copiii supuşi intervenţiilor chirurgicale în etajul subombilical al abdomenului. Studiul s-a desfăşurat dublu orb, la un lot de 40 pacienţi (subîmpărţit randomizat în două subgrupuri de câte 20) având vârste cuprinse între 1 şi 9 ani, la care s-au practicat intervenţii chirurgicale minore, elective. După o anestezie generală superficială (light anaesthesia), copiilor din cele două grupuri li s-a practicat anestezie caudală cu bupivacaină 0,25 %, respectiv ropivacaină 0,2%. Dozele de anestezic administrate au fost aceleaşi: 2 mg/kg corp. Nici o diferenţă nu a fost pusă în evidenţă între cele două loturi în ceea ce priveşte datele demografice, alura ventriculară, tensiunea arterială, presiunea parţială a oxigenului în sângele arterial şi durata intervenţiei chirurgicale. Timpul de instalare a anesteziei a fost de 12 minute la primul lot şi 9 minute la lotul al doilea. Un număr de 10 copii din primul lot a primit paracetamol în primele 24 ore de la intervenţia chirurgicală pentru suplimentarea analgeziei, în timp ce la lotul al doilea doar la doi bolnavi a fost necesar acest lucru. Chiar şi în aceste condiţii, intervalul de timp scurs de la sfârşitul intervenţiei chirurgicale până la administrarea paracetamolului a fost superior la lotul al doilea (520 minute) faţă de primul lot (253 minute). Nu s-a înregistrat bloc motor rezidual sau alte efecte secundare la nici unul dintre cele două loturi. Autorii concluzionează că ropivacaina este un drog anestezic eficient şi sigur în anestezia loco-regională la copil, superior în multe privinţe bupivacainei. (Ivani G., Mereto N., Lampugnani E., *Paediatric Anaesthesia*, 1998, 8, 127-129)

Valentin Munteanu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2000 - vol. 104, nr. 1

THE POSSIBILITY OF DIAGNOSIS ON *CAMPYLOBACTER* INFECTIONS AND THEIR PLACE IN THE STRUCTURE OF DIARRHOEAL DISEASE IN CHILDREN IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA

L. Sicinschi*, F. Mégraud**

* Department of Microbiology of the State Medical and Pharmaceutical
University "N. Testemiţanu", Chişinău, Republic of Moldova
** Bacteriological Laboratory (for children) of the Regional Hospital Bordeaux, France

THE POSSIBILITY OF DIAGNOSIS ON *CAMPYLOBACTER* INFECTIONS AND THEIR PLACE IN THE STRUCTURE OF DIARRHOEAL DISEASE IN CHILDREN IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA (Abstract): For the first time investigations on detection of the thermophilic campylobacteris in the bacteriological examination of faeces from 156 diarrhoeic and 28 healthy children has been integrated in Moldova. The sample and the isolation of *Campylobacter* agents has been accomplished on selective transport media for these cultures of microorganisms, proposed at Chisinau, and identification carried out by ordinary tests in their classic variant. The control for identification has been done on APY-Campy galleries in the Bacteriological Laboratory at the Bordeaux Children's Hospital, France. This study demonstrated the presence and circulation of *Campylobacter* within the pediatric population of Moldova. The majority of strains (50%) has been detected in diarrhoeic children between 0-1 year old, representing the most frequent category affected by *Campylobacter* (21,6%) in comparison with other age groups. In the structure of children's Acute Diarroeic Disease (ADD), the campylobacterioses have the second place after the shigelloses, as for the group aged 0-1 these conditions take a leading position, even before salmonellosis. The circulating species has been identified as *C.jejuni* (80%) and *C.coli* (20%), with both biovars I (91,7%) and II (8,3%) for *C.jejuni* and only biovar I for *C.coli*. The representatives of both species already manifest resistance to certain antibacterial agents widely used in practice (tetracycline, etc.), keeping their sensibility to those just appearing in circulation (tobramycine, clindamycine, etc.). **Keywords**: DIARRHOEAL DISEASE, CHILDREN, CAMPYLOBACTER JEJUNI, C. COLI

INTRODUCTION

The actuality and general interest caused by campylobacteriosis during the last ten-fifteen years are conditioned by the fact that the infection is constantly in the atention of bacteriologists, epidemiologists and clinical physicians interested in the control of the Acute Diarrhoeic Disease (ADD). The thermophilic species *C.jejuni* and *C.coli* are already recognized as primordial causative agents of the majority of intestinal infections (1,3,25). In the developed countries they are placed in front or on the second position after *Salmonella* genus in the list of the charged bacteria (18,33). It is dificult to assess the position of these microorganisms in the developping countries, but it's admitted that specially they are the cause of a considerable number of infections in children under two years of age. (3,5,20).

In many countries the methods for examination of clinical samples, directed to a complex etiological elucidation of the ADD, including those caused by *Campylobacter*, are already well standardized (19,22,32). Nevertheless, the bacteriologists of Republic of Moldova haven't included the representative agents of *Campylobacter* genus in this study, that's why the etiological diagnosis of enteric infections is still considered to be incomplete. The latest accounts regarding this issue (6) show that the microbes belonging to *Campylobacter* genus haven't been recognized, yet, as possible causative agents of diarrhoea in Moldova. But the circulation of those microorganisms in people and animals in the adjacent regions of Romania and Ukraine (8,9,15) doesn't exclude their presence in pacient's with intestinal infections in Moldova and, so, there is a need to expand the spectrum of possible etiological agents by a bacteriological examination. For this reason, the purpose of the present study has been directed to improve and increase the efficiency of bacteriological examination of faeces and to determine the rate of campylobacters in the etiology of the ADD. Taking into account that the diagnosis of those pathologies in the republic hasn't been established yet, the initial experimental studies have been directed to include investigations for the determination of thermophilic campylobacters into the patient's Feces Examination Scheme and subsequently to determine the presence of those microorganisms in the children with ADD.

MATERIAL AND METHOD

There have been examined faeces from 156 diarrhoeic children, admitted to the Clinical Hospital of Infectious Diseases of Children (Chişinău) during the summer time of the ADD with the following clinical diagnosis: acute enteritis, enterocolitis, gastroenteritis, gastroenterocolitis, acute dysentery and salmonelloses, food poisoning. Their distribution according to the age factor was as follows: under 1 year old - 23,7%; from 1 to 2 years - 21,8%; from 2 to 3 years - 11,5%; from 3 to 6 years - 13,5%; from 6 to 10 years - 14,1% and over 10 years - 15,4%. The control group consisted of 28 children with no intestinal disorders recorded, of appropriate age, selected from the prophylactically examined contingent.

Just before admission and administration of antimicrobial remedies there have been collected two identical samples of spontaneously excreted feces collected from each child: one for *Campylobacter*, the other - for the rest of enteric microbes. Before sowing the *Campylobacter* sample has been kept at room temperature on transport medium with selective supplement, previously supplied by us (26) in a 1 : 10 ratio. The sample for the rest of enteropathogenic agents has been kept in phosphate-buffered saline solution in a ratio of 1 : 3. The storage of samples from the moment of their collection, the transportation to the laboratory and the time before their examination took 1-2 hours on average.

The inoculation have been performed using a swab on magnesium medium with a subsequent replication on the Wilson-Blair (for *Salmonella*), Levine without chloramphenicol (for *Shigella*) and Endo (for *E.coli*) media. From the *Campylobacter* transport medium the spread has been performed by a bacteriological loop on selective medium for the *Campylobacter jejuni/coli* cultures, previously proposed by us (28), consisting of agar supplemented with growth factors and a 7% defibrinated sheep blood. As a reference medium for it we used Campy-agar I.C. medium, delivered by the I. Cantacuzino Institute of Bucharest, Romania (24). Media prepared on spot in the laboratory have been incubated at 37 °C just after the inoculation, except the selective medium for *Campylobacter jejuni/coli* cultivation and the Campylobacter transport one, also used as an enrichment medium (27) during the first 24 h, wich have been incubated at 42°C in a capnophilic atmosphere: candle in the stationary anaerostate. After 24 h the cultivation from the enrichment and transport media have been made on *Campylobacter jejuni/coli* plate cultivation medium, while from the magnesium medium - on Willson-Blair one. Investigations for the presence of Rotavirus and *Yersinia* haven't been carried out. For the determination of *E.coli*, *Shigella* and *Salmonella* 3-4 colonies from each plate have been selected. Their identification has been assessed by classical tests. In case of abundant growth the *Campylobacter* colonies have been identified already after 24-48 h; în case of poor growth - subculture on a fresh analogic medium to obtain the pure culture. The identification of *Campylobacter* colonies on the selective medium for *Campylobacter jejuni/coli* (28), as well as on the Campy-agar I.C. medium, was performed by tests for those microorganisms, widely described in the literature (3, 13, 14, 25, 32) in their classical variant. Two strains have been used as reference cultures: *C.jejuni* NCTC 11168 and *C.coli* PC 1213, acquired from the State Institute for Standardization and Control of Biological Preparates "L.Tarasevici" (Moscow). All the *Campylobacter* cultures isolated from pacients have been subsequently exposed to certain supplementary studies for checking in France (grown on Skirrow medium with a subsequent identification on API-Campy galleries and FBP, TSI media, medium DNA with blue toluidine, sensitivity tests).

RESULTS

The preocupations on investigation for thermophilic campylobacters determination into the diarrhoeic children's Feces Examination Scheme allowed us to improve and increase the efficiency of the bacteriological examination by means of supplementary tests for those microorganisms along with the traditional enteric agents. The number of Campylobacter strains isolated on our proposed medium (28) and that of reference one compared. As the characteristic morphological (Gram-negative curved bacteria) and cultural (typical colonies) aspects, the presence of oxidase and catalase in cultures developed at 42 °C on selective media in capnophi-lic atmosphere, are absolutely sufficient criteria with diagnostic value, we were able to determine 16 strains (10,3%) of *Campylobacter* microorganisms: 10 isolated by direct sowing and 6 - after enrichment. All the strains determined as being *Campylobacter*, have grown at 37°C, but not at 25°C, have been susceptible to nalidixic acid (30 µg disc) and resistant to cephalothin (30 µg disc), haven't destroyed urea, have transformed nitrates to nitrites, have grown on 1% glycine medium. Twelve strains have hydrolyzed sodium hippurate, five strains - DNA, two strains produced hydrogen sulphide, ten strains have grown in the presence of triphenyl tetrazolium chloride. The last tests have been performed for the determination of *Campylobacter* species and biological variant (4,13,16). Twelve strains have been identified as *C.jejuni*, 4 - as *C.coli*. The 15 of them have been transferred alive on transport medium (26) in France and identified (API-Campy) in the bacteriological laboratory of the Children Hospital from Bordeaux. The results of their identification are listed in the table I (table I). The investigations accomplished in Bordeaux allowed us to confirm all the species received from Chişinău as belonging to the *Campylobacter* genus. Amongst them twelve have been reconfirmed as *C.jejuni* (80% of the total number of strains) and 3 (20%) as *C.coli* (4). One strain of *C.coli* determined in Chişinău has been lost on its way to France. The biological variant of *C.jejuni* species has been concomitently determined with the species (4): 11 strains - *C.jejuni* I (91,7%) and just one strain- *C.jejuni* II (8,3%). The *C.coli* biovars have been determined according to Lior's scheme (16). All the three strains, appreciated as I biovar: they didn't hydrolyze the sodium hippurate, didn't produce H_2S on FBP medium.

The diversity of enteropathogenic microorganisms, isolated from diarrhoeic children

TABLE I

The Results of Identification of Campylobacter strains (API-Campy), Isolated from Diarrhoeic Children.

Nr. Strain.	U RE	NI T	ES T	HI P	G GT	TT C	Py rA	Ar gA	As pA	PA L	H2 S	GL U	SU T	N AL	CF Z	A CE	PR OP	M LT	CI T	ER O	Species and biovar
7	-	+	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	+	-	-	+	+	-	C.jejuni I
24	-	+	+	+	+	+	-	-	-	+	-	-	+	-	+	-	-	+	+	-	C.jejuni I
38	-	+	+	-	+	+	-	+	-	+	+	-	+	-	+	+	+	-	-	-	C.coli
77(2)	-	+	+	-	+	+	-	+	-	+	-	-	+	-	+	-	+	+	-	-	C.coli
88	-	+	+	-	+	+	-	+	-	+	+	-	+	-	+	(+)	(+)	(+)	-	-	C.coli
124	-	+	+	+	+	+	-	+	-	+	-	-	+	-	+	-	-	+	-	-	C.jejuni I
138	-	+	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	+	-	-	+	-	-	C.jejuni I
77(1)	-	+	+	+	+	+	(+)	-	-	+	-	-	+	-	+	(+)	-	(+)	+	-	C.jejuni I
110	-	+	+	+	+	+	-	-	-	+	-	-	+	-	+	-	-	+	-	-	C.jejuni I
111	-	+	(+)	+	+	+	-	-	-	+	-	-	+	-	+	-	-	(+)	-	-	C.jejuni I
112	-	+	(+)	+	(+)	+	(+)	-	-	+	-	-	+	-	+	-	-	+	(+)	-	C.jejuni II
132	-	+	+	+	+	+	-	-	-	+	-	-	+	-	+	-	-	+	+-	+-	C.jejuni I
141	-	+	(+)	+	+	+	-	-	-	+	-	-	+	-	+	-	-	+	-	-	C.jejuni I
41	-	+	+	+	+	+	(+)	-	-	+	-	-	+	-	+	-	-	+	+	-	C.jejuni I
134	-	+	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	+	-	-	+	+	+-	C.jejuni I

Note : URE-urease, NIT- nitrates reduction, EST-esterase, HIP-hippurate hydrolysis, GGT- γ-glutamyl transpeptidase, TTC-reduction of triphenil tetrasolium chlorid, PyrA-pyrrolidone-arylamidase, ArgA- L-arginine-arylamidase, AspA-aspartate arylamidase, PAL- alcaline phosphatase, H_2S-production of hydrogen sulphide , GLU- assimilation of glucose, SUT-assimilation of succinate, NAL-susceptibility to nalidixic acid, CFZ-sensibility to cephazoline, ACE-assimilation of acetate, PROP-assimilation of propionate, MLT-assimilation of malate, CIT-assimilation of citrate, ERO- sensibility to erythromycin. + pozitive result ; +- dubious result ; - negative rezult.

and control group is represented in table II. The enteropathogenic agents have been totally isolated from 39,1% of diarrhoeic children. In a five year old child (3,5%) *S.sonnei* IIg has been isolated, this case being the only one from the control group. On the top of the list of enteric agents were the representative members of *Shigella* genus (14,7%), their number exceeding the total of clinical cases caused by enteropathogenic *E.coli* plus *Salmonella*. So, *Campylobacter*, has an intermediary position after *Shigella* and in front of *E. coli* and *Salmonella* genera.

TABLE II

The Diversity of the Enteropathogenic Microorganisms in the Examined Children

GENUS	From diarrhoeic children (156)		From children of control group (28), %
	No of strains	%	
Shigella	23	14,7	3,5
Campylobacter	16	10,3	0
E.coli	12	7,7	0
Salmonella	10	6,4	0
Total	61	39,1	3,5

TABLE III

The Serogroups and Serovariants of Enteropathogenic Microorganisms Isolated from Diarrhoeic Children

Shigella	Number	Campylobacter	Number	%
Sh.flexneri	7	C.jejuni	12	80
Sh.flexneri VI	2	C.coli	4	20
Sh.sonnei	14			
E.coli	Number	Salmonella	Group	Number
O1 şi O119	by 3	S.essen	B	1
O25, O55, O75, O114, O124 şi O142	by 1	S.othmarschen	C1	1
		S.enteritidis	D	8

The serogroups and serovars of enteropathogenic microorganisms are represented in table III. The dominant serovars were belonging to *S.flexneri* 2a (100%), as for *S.sonnei* biovar IIe (42,9%) and IIg (35,7%). During the laboratory diagnosis miscellaneous microorganisms have been identified, mainly – conditioned pathogenic microbes from *Enterobacteriaceae* family, such as *K.pneumoniae* 11 strains, *Enterobacter* spp. 9, *P.mirabilis* 5, *M.morganii* 2, *Serratia* spp. 1 strain, *C.freundii* 1 strain, *Edwardsiella tarda* 1 strain, but their role in the onset of ADD couldn't by established, because the carried out investigations were not quantitative ones.

The distribution of enteric pathogenic agents, isolated from diarrhoeic children according to their age is represented in table IV. The majority of syndromes caused by *Campylobacter* have been encountered in children under three years old (75% strains), the same for *Salmonella*, generally encountered in children under two years old (90%), an uncharacteristic feature for *E.coli* and *Shigella* too.

TABLE IV

The Distribution of Enteric Pathogenic Agents Isolated from Diarrhoeic Children according to the Age factor

Age, years	Shigella 23		Campylobacter 16		E.coli 12		Salmonella 10	
	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%
0 - 1	1	4,4	8	50	2	16,7	6	60
1 - 2	3	13,1	2	12,5	3	25,0	3	30
2 - 3	7	30,4	2	12,5	2	16,7		
3 - 6	7	30,4	1	6,25	1	8,3		
6 -10	2	8,7	2	12,5	1	8,3	1	10
over 10	3	13,1	1	6,25	3	25,0		

The frequency of *Campylobacter* isolation, as well as of other enteropatogenic agents, in diarrhoeic children from different age group is presented in table V. The resistance of enteropathogenic agents to antimicrobial agents is showed in table VI. Cases of insusceptibility of *Shigella* strains have been ascertained practically to all of the tested antibiotics, as well as some strains of *Campylobacter* – to some widely used antibiotics in the republic.

TABLE V

The Frequency of Isolation of Campylobacter and other Enteric Patogens from the Diarrhoeic Children in Diffirent Age-groups

Age, years	No tested children	% Rate of diarrhoeic children from which were isolated microorganisms from genus :			
		Shigella	Campylobacter	E.coli	Salmonella
0 - 1	37	2,7	21,6	5,4	16,2
1 - 2	34	8,8	5,9	8,8	8,8
2 - 3	18	38,9	11,1	11,1	
3 - 6	21	33,3	4,8	4,8	
6 - 10	22	9,1	9,1	4,6	4,6
More than 10	24	12,5	4,2	12,5	

TABLE VI

The Resistance to Antimicrobial Agents of Enteric Pathogenic Agents Isolated from the Diarrhoeic Children (%)

Antimicrobials	Shigella	Campylobacter	E.coli	Salmonella
Neomycin	4,4	–	0	10
Polymixin	13,1	–	8,3	10
Cloramphenicol	34,8	–	0	20
Doxicylin	–	12,5	–	–
Carbenicillin	38,8	6,3	33,3	20
Gentamicin	17,4	0	0	0
Kanamycin	8,7	0	0	0
Streptomycin	73,9	0	41,7	0
Ampicillin	43,5	12,5	33.3	20
Metronidazol	–	37,5	–	–
Rifampicin	–	37,5	–	–
Colistin	–	31,3	–	–
Cephalothin	–	100,0	–	–
Tetracycline	–	18.8	–	–
Tobramycin	–	0	–	–
Nalidixic acid	–	0	–	–
Cefotaxime	–	0	–	–
Clindamycin	–	0	–	–
Erythromicin	–	0	–	–

NB : – The susceptibility to these antibiotics hasn't been determined.

DISCUSSION

The isolation of *Campylobacter* species proved to be more complicated and time-consuming than that of other enteric pathogenic agents, because of exceptional nutritive and cultivation requirements of these microorganismes : special culture media, the microaerophil and thermophil character, slow growing rate. The availability of selective, reference and personal media for *Campylobacter* basically allowed us to solve the problem. Partially, because the selective media and the growth procedure allowed the growth of *C.jejuni* and *C.coli* species only, inhibiting the growth and development of other species as *C.jejuni* subsp.*doylei*, *C.lari*, *C.upsaliensis*, *C.hyointestinalis* (2,10, 12,14,22,29,30). The latter ones can be isolated by a supplementary technique of differential filtration on non-selective culture media (13), which we haven't performed. The present study that also included the detection of thermophilic *Campylobacter* as etiologic agents for diarrhoea in children is first of this kind carried out in Moldova and represents an integration of investigations directed to determine *Campylobacter* spp. in the laboratory diagnosis scheme of ADD. It allowed us to ascertain the presence and circulation of *Campylobacter* microorganisms in Moldova. The isolation of those bacteria in diarrhoeic children only demonstrated their role in the development of ADD. As it concerns the position of campilobacterioses in the etiological structure of ADD, they are placed on the second position after pathologies caused by *Shigella*, a fact concluded by various authors which ascribe the top position of *Campylobacter* genus just in developed countries (3,21). The absence of comparative studies doesn't allow to appreciate wether the incidence of *Campylobacter* in Moldova is high or low, but some accounts show that *Campylobacter* strains are isolated in four to 15% on average of diarrhoeic patients feces (31). The prevalence of *C.jejuni* species (80%) over *C.coli* is evident and was determined in our study in almost identical percentage (80 to 71,7 and 78%) with those of F. Mégraud (20) and H.Lior (17). A similar situation was obtained at the distribution of *C.jejuni* I and II biovars, where 91,7% have been reported to I biovar. C.coli's biovar II and C.jejuni's bivars III, IV in this study haven't been covered, but the small number of investigations doesn't allow to conclude a total absence of them or a much lower incidence. The serotyping of examined strains would conduct to a better understanding of the epidemiology with *Campylobacter* enteritis in Moldova, but because of the lack of sera it hasn't been performed.

The majority of *Campylobacter* strains has been detected in diarrhoeic children under three years of age (75%), with an apparent prevalence in children under 1 year old (50%). The latters, as in other reports (5,11,23), represent the contingent most frequently affected by *C.jejuni/coli* (21,6% children) in comparison with other age groups (5,9%, 11,1%, 4,8%, etc.). We can assume, then, that a more durable immunity appears in children after the first year of life, which protects them from *Campylobacter* and provides an essential decrease of case numbers.

Shigella microorganisms are the pathogenic agents more frequently isolated from diarrhoeic children (14,7%). The prevalence of *S.sonnei* species is not characteristic for Moldova, *Sh.flexneri* mostly being isolated recently (>50%). The diversity of *S.flexneri* proved to be limited to ordinal 2a serovar (100%), but it's more multi-various for *S.sonnei* -biovars Ia, IIa, IIe, IIg. The diversity of Escherichia serogroups reveals a small prevalence of 01 and 0119, actually characteristic for the diarrhoeic children in Moldova. The *Salmonella* species are not exceptional at all and are the most encountered ones in here. It's important to mention that the majority of *Salmonella* (60%) has been isolated from children under one year old , but it isn't the most frequently isolated bacterium in that age-group, yelding its supremacy to *Campylobacter* microbes (21,6%), itself being placed on the second position (16,2%) in the present study.

As it concerns the resistance to antibiotics : it's alarming for the *Shigella* representatives, which in present is multiresistant pratically to all antibiotics. A permanent lack of antibiotic policy in the treatment of ADD can be explained through their incontrolled use by population. In spite of their small rate the *Campylobacter* species already manifest resistance to most intensively circulating antibiotics on the terittory of republic (tetracycline, doxicycline, etc.), but still stay sensible to antibiotics that haven't largely infested yet the antimicrobial "treatment-land" (tobramycin, clindamycin, etc.).

CONCLUSIONS

1. Different conditions and media used for *Campylobacter* cultivation compared to those for the determination of other enteric pathogens, doesn't represent a barrier in their intergration into the Bacteriological Diagnosis Scheme of Acute Diarrhoeic Disease. The accomplishment of that integration allowed to increase up with 10,3% the efficiency of bacteriological examination of diarrhoeic patient's feces.

2. Campylobacters are present and circulate within the infantile population in the Republic of Moldova. The majority of strains (50%) have been isolated from diarrhoeic children under one year of age, that being the most frequently affected by *Campylobacter jejuni/coli* age group (21,6% children).

3. In the structure of children's ADD the campylobacterioses rank on the second position (10,3%) after dysentery (14,7%). In the group of less than 1 year-old age_these pathologies are on the top, *C.jejuni/coli* being more fecvent isolated (21,6%) than *Salmonella* (16,2%) and other enteric pathogens.

4. The circulating species of *Campylobacter* used to be *C.jejuni* (80%) and *C.coli* (20%), I (91,7%) and II (8,3%) biovars of *C.jejuni* and just I biovar of *C.coli*. *C.jejuni's* III, IV biovars and the II *C.coli* one, together with other spp.of *Campylobacter,* haven't been determined, but the small number of investigations included in the study doesn't allow us to conclude about their complete absence in Moldova or their lower incidence.

5. The *Campylobacter* species already manifest resistence to some antimicrobial agents widely used in republic for the treatment of infectious diseases, but still are sensible to some restraintly used ones.

ACKNOWLEDGEMENTS :

I'd like to express our special thanks to Mrs. Valentina Melnic and Ms. Christine Camou for their excellent technical cooperation.

REFERENCES

1. Baert D., De Man M., Oosterbosch L., Duyck M.C., Van der Spek P., Lepoutre L., Infectious gastroenteritis : are they all the same? *Acta Clinica Belgica*, 1995, 50(5), 269-273.
2. Bêzian M.C., Ribou G., Barberis-Giletti C., Mégraud F.. Isolation of a urease-positive thermophilic of *Campylobacter lari* from a patient with urinary tract infection, *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 1990, 9, 895-897.
3. Brassens-Rabbe M.P. Les *Campylobacters* pathogenes, *Technique et biologie*, 1989, 1, 18-29.
4. Catalogue Analytique APY-Campy. *BioMerieux SA*, 1er edition, Octobre, 1990.
5. Chen Z., Lu D., Wan S., Epidemiological investigation of *Campylobacter jejuni* infection in children, *Chinese Journal of Preventive Medicine*, 1995, 29(3), 144-146.
6. Cotelea A.G., Zubco A.M., Patraşcu V.I., Infecţiile intestinale acute etiologic nedeterminate ca problemă de investigaţie, în *Tezele Conferinţei Ştiinţifice anuale a colaboratorilor Universităţii de Stat de Medicină "N.Testemiţanu"* din Republica Moldova, 25-27 mai 1993, Chişinău ,108.
7. Ene L., Probleme de diagnostic epidemiologic şi profilaxie a infecţiilor umane cu *Campylobacter jejuni/coli*. Teza de doctorat, Iaşi, 1991, 73-83.
8. Ene L., Cercetări privind aspecte epidemiologice ale infecţiei cu *Campylobacter jejuni* şi *Campylobacter coli* pe teritoriul Moldovei la diferite specii de animale şi om, În : *Preocupări actuale în domeniul microbiologiei alimentare*. Redactor L.Ene. Iaşi, 1994, 84-103.
9. Ene L., Cercetări privind optimizarea metodelor de izolare şi identificare a *Campylobacter jejuni* şi *Campylobacter coli*, în *Problemele actuale ale epidemiologiei, microbiologiei şi parazitologiei contemporane,* Chişinău, 1992, 268-270.
10. Fennell C.L., Rompalo A.M., Totten P.A., Bruch K.L., Flores B.M., Stamm W.E., Isolation of "*Campylobacter hiointestinalis*" from a human, *J. Clin. Microbiol.*, 1986, 24, 146-148.
11. Georges-Courbot M.C., Beraud-Cassel A.M., Gouangjika J., Georges A.J., Prospective study of enteric *Campylobacter infections* in children from birth to 6 months in the Central African Republic, *J. Clin. Microbiol.*, 1987, 25, 836-839.
12. Goossens H., Vlaes L., De Boeck M., Pot B., Kersters K., Levy J., De Mol P., Butzler J.P., Vandamme P., Is "*Campylobacter upsaliensis*" an unrecognised cause of human diarrhoea?, *Lancet*, 1990, 335, 584-586.
13. Goossens H., Butzler J.-P., Isolation and Identification of *Campylobacter* spp. In Nachamkin I., Blasser M.J., Tompkins L.S. (ed.). *Campylobacter jejuni. Current status and Future Trends.*, Washington, D.C., 1992, 93-110.
14. Griffiths P.L. & Park R.W.A., *Campylobacters* associated with human diarrhoeal disease, *Journal of Applied Bacteriology*, 1990, 69, 281-301.
15. Kirik D., Şablovskaia E., Vasilicenko A., Kroleveţkaia N., Radko N., Ponomorova V., Despre unele aspecte ecologice ale campilobacteriozei, în *Problemele actuale ale epidemiologiei, microbiologiei şi parazitologiei contemporane*, Chişinău, 1992, 109-110.
16. Lior H., New extending biotyping scheme for *Campylobacter jejuni, Campylobacter coli* and "*Campylobacter laridis*", *J. Clin. Microbiol.*, 1984, 20, 636-640.
17. Lior H., Les *Campylobacter*. Marqueurs epidemiologiques, *Med. Mal. Infect.*, 1989, 19, 18-24.
18. Mégraud F., Diagnostic bacteriologique des infections a *Campylobacter*, *Revue francaise des laboratoires*, 1987, 156, 2-16.
19. Mégraud F., Bacteriolgie des infections intestinales en pediatrie, *Revue francaise des laboratoires*, 1991, 220, 81-86.
20. Mégraud F., Epidemiologie des infections a *Campylobacter*, *Med. Mal. Infect.*, 1992, 22, HS, 41.
21. Mégraud F., Gavinet A.M., Camou-Junca C., Serogroups and Biotypes of Human Strains of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* Isolated in France. *Eur. J. Clin. Microbiol.*, 1987, 641-645.
22. Mégraud F., *Campylobacter,* in *Manuel de Bactériologie clinique*. Freney J., Renaud F., Hansen W., Bollet. C. (eds.), Paris, Elsevier, 2eme édition, 1994, Vol. 3., Chapitre 54, 1298-1309.

23. Murga H., Huicho L., Guevara G., Acute diarrhoea and *Campylobacter* in Peruvian children: a clinical and epidemiologic approach, *Journal of Tropical Pediatry*, 1993, 39(6), 338-341.
24. Paicu L., Diagnosticul bacteriologic al enteritelor cu *Campylobacter jejuni/coli*, *Caiet metodologic Nr. 1*, Institutul Cantacuzino, Bucureşti 1991, 2-12.
25. Scotter S.L., Humphrey T.J., Henley A., Methods for the detection of thermotolerant *Campylobacters* in foods: results of an interlaboratory study, *J. Appl. Bacteriol.*, 1993, 74, 155-163.
26. Sicinschi L., Transportnaia oreda dlea *Campylobacter jejuni – Campylobacter coli* v *obrazţah fekalii*, articol în Secţia de Publicaţii Ştiinţifice a AŞ a Republicii Bielarus. Certificat 55 despre publicare deschisă din 12.05.1994, 11.
27. Sicinschi L., Enrichment medium for isolation of *Campylobacter jejuni-Campylobacter coli*, *Revista Medico-Chirurgicală*, 1995, 99, 1-2, 139-143.
28. Sicinschi L., Mediu pentru cultivarea microorganismelor *Campylobacter jejuni/coli*. Brevet de invenţie Nr. 232. B1 din 31.05.1995. MD.
29. Stanley J., C.Jones, A.Burnens, R.J.Owen. Distinct genotypes of human and canine isolates of *Campylobacter upsaliensis* determined by 16S rRNA gene typing and plasmid profiling. *J. Clin Microbiol*, 1994, 32(7), 1788-1794.
30. Steele T.W., McDermott S.N., The use of membrane filters applied directly to the surface of agar plates for the isolation of *Campylobacter jejuni* from feces, *Pathology*, 1984, 16, 263-265.
31. Taylor D.N., M.J. Blasser, *Campylobacter* infections. In Evans A.S. and P.S. Brachman (ed.). *Bacterial Infections in Humans*, 2nd ed., Plenum Publishing Corp., New-York, 1991, 151-172.
32. Ursing J.B., H.Lior and R.J.Owen. Proposal of Minimal Standards for Describing New Species of the Family *Campylobacteraceae*, *International Journal of Systematic Bacteriology*, 1994, 44(4), 842-845.
33. Zaman R. *Campylobacter* enteritis in Saudi Arabia, *Epidemiology and Infection*, 1992, 108, 51-58.

NOUTATE

GENOTIPUL CCR5 ŞI INFECTIA HIV-1 LA COPIII EXPUŞI PERINATAL

Infecţia cu HIV-1 necesită exprimarea moleculei CD4 concomitent cu a unui coreceptor pe suprafaţa celulei ţintă. Tulpinile de HIV-1 care nu induc formarea de sinciţii utilizează chemokina CCR-5 ca şi coreceptor, în timp ce tulpinile inductoare de sinciţii pot utiliza atât CCR-5 cât şi CXCR-4. Modificarea structurală a CCR-5 indusă de un defect genetic (deletia-32) induce un grad important de rezistenţă la pătrunderea HIV-1 în celule. Autorii articolului au investigat rata genotipului CCR-5 cu deleţie-32 la 137 de copii născuţi din mame seropozitive şi evoluţia clinică a copiilor infectaţi. 10,6% din 47 de copii infectaţi au prezentat defectul genetic, fiind heterozigoţi, faţă de 8,9% din cei 90 de copii neinfectaţi. 21,7% din 23 copii care au avut o progresie lentă erau heterozigoţi pentru defectul menţionat, nici unul dintre copii cu progresie rapidă a bolii neprezentând acest defect. În concluzie, CCR-5 cu deleţie-32 nu protejează împotriva transmiterii verticale a HIV-1, dar este asociat cu o întârziere a progresiei bolii la copii infectaţi HIV-1 (Mas A. et al, *Journal of Infection*, 1999, 38, 9-11).

Egidia Miftode

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2000 - vol. 104, nr. 1

HEPATITIS B VIRUS PRECORE SEQUENCES WITH CHRONIC INFECTION

Luminiţa Iancu[*], R. Ling[**], Evelina Moraru[*], Stela Goţia[*], T.J. Harrison[**]

* University of Medicine and Pharmacy, "Gr. T. Popa" Iaşi
Faculty of Medicine
Department of Microbiology
IInd Pediatric Clinical Unit St. Mary Hospital Iaşi
** University Department of Medicine, Royal Free Hospital School of Medicine, London

HEPATITIS B VIRUS PRECORE SEQUENCES WITH CHRONIC INFECTION (Abstract): **Objectives**: to investigate the prevalence and clinical implication of the infection with HBV precore mutant, we tested sera from Romanian children with chronic hepatitis for the presence of HBV DNA. **Methods**: from 19 children, only 4 of 10 HBsAg-positive children were HBV DNA positive using the PCR. PCR products from the precore region were sequenced. **Results**: 2 of 4 strain were wild type virus and another, from an HBeAg negative child with chronic active hepatitis (CAH), was a precore mutant with G to A substitution at nucleotide (nt) 1896 (resulting in the TAG stop codon). HBV from a six year old boy with CAH but negative for HBeAg contained a point mutation at nt 1938 (codon GTG, valine to GAG, glutamic acid) among others (nt: 1961, 1966 and 1969). Conclusions: this new mutation seems to be similar in clinical consequences with the mutation from 1896 nucleotide, but other observation must be done for a complete case description and we can not attribute the HBeAg negative phenotype to this mutation. This abstract was presented as poster at 8th ESCMID Conggress in Laussane (1997) and published in Clinical Microbiology and Infection vol. 3, Suppliment 2, May 1997, p.: 236, as abstract 967. **Key words**: HBV, CHRONIC HEPATITIS, CHILDREN, DNA/HBV MUTATION, HIV, HDV.

INTRODUCTION

Hepatitis B virus (HBV) infection is a global health problem but the prevalence of chronic infection, the proportion of a population who is HBsAg-positive, varies widely. The World Health Organization has classifed regions as of high (>8% HBsAg-positive), intermediate (2-8%) and low (<2%) endemicity. Accordingly, Romania was included in the "intermediate" category because estimates of the prevalence of HBsAg carriers vary between 4.5 and 10%. The prevalence of HBsAg-positivity was estimated in 1977 by RIA to be 13% of children in the north-east part of Romania (1).

The patients in this study come from this region. Sobeslavsky (2) determined that the prevalence in adults is 10.8% (in 1980, by RIA). On the other hand, a recent study in 1486 children from nursing homes from Iaşi District revealed that 27% of children are asymptomatic carriers (3).

The critical determinant of the clinical outcome of HBV infection is the age of infection: the risk of infection leading to the chronic carrier state is greater than 90% for infections acquired perinataly, but much lower for infections acquired in adults (up to 10%) (4).

The higher risk of chronic infections for children and the possibility to treat these cases with the conditions to specified the stage of infection according with serological and viral markers involved the complete descriptions of cases; the lack of Polimere Claerin Reaction and sequences techniques in Romania determine to specified the stage of illness with: liver biopsy punction (LBP), transaminases levels, the presence of markers for viral hepatitis like HBsAg, HBs/total antibodies, anti-HCV and sometimes HBeAg-antiHBe or antiHDV.

In this study we used the PCR and nucleotide sequence analysis to determine the prevalence of HBV DNA in chronic infections of children and to detect precore/core mutations, especially in cases with the HBeAg-negative phenotype and evolution of CAH.

PATIENTS AND METHODS

Patients

Our study group consisted of 19 children (12 male and 7 female) with a median age of 8.7 years (range : 1.4-14 years). Sequence analysis was carried out on four viraemic cases : three boys with CAH and one girl with CPH.

Previous risk factors for HBV infection in all of these children included percutaneous injections, probably using inadequately sterilised instruments, but none were transfused. The mothers of three presented in the past with viral hepatitis and/or are HBsAg positive carriers ; one of these mothers was diagnosed with chronic hepatitis.

Serological testing

The serodiagnosis of chronic viral hepatitis was based on testing for the following viral markers : HBsAg (Murex HBsAg), HBeAg/anti-HBe (Wellcozyme HBeAg/antiHBe -Murex), HDV-IgG (Delta Total Antibody Assay - Diagnostic Pasteur) and anti-HCV (HCV Antibody- 3rd generation Diagnostic Pasteur).

Amplification of HBV Precore and Core Region

A region of HBV DNA corresponding to the precore and beginning of the core gene coding sequences was amplified using nested PCR.

10 μl of serum were boiling with 90 ml PBS (0.8 M) : Na Octonate (85 : 10) for 15 minutes in the rice boiler. After centrifugation at 12000 r.p.m. for a minute, the supernatant was amplified, using (PCR).

Nucleotide sequences encoding the precore/core region were amplified in a standard 100 μl PCR reaction using primers MDD1 and HDM3 (Fagan and Harrison, 1994) (5) . Amplification was for 30 cycles of 94°C for 1.5 min, 50°C for 1.5 min and 72°C for 3 min, with the extension time of 15 min. 5 μl of the amplified DNA were used for a second round of nested PCR using internal primers MDN5 and HDB2 (Fagan and Harrison, 1994). The program for amplification was the same with the third time exception (2.5 min at 72°C).

DNA Sequencing

The products were cloned using the TA cloning system (Invitrogen) and sequenced using the -40 and reverse primers and Sequenase v2.0 (Amersham).

RESULTS

From the total number of tested patients (19 children) with chronic hepatitis (active or persistent) 10 were HBsAg positive (52.6%) and 2 of them were HBeAg positive (20%) also. From 12 tested children for anti-HDV antibodies IgG type, 6 were positive (50%). All children were negative for anti-HCV antibodies.

From 10 positive HBsAg carriers 4 were DNA/HBV positive (3 with CAH and 1 with CPH). 2 of them were HBeAg positive and 2 were positive for antiHbe antibodies.

Table I and fig. 1-4 show the clinical and serological markers for all 19 patients and for four DNA/HBV positive patiens respectively.

DISCUSSION

In the last years, many laboratories have identified the "Mediterranean variant" as HBV strains with the point mutation : the TAG mutation of codon 28 is the most common and account for more than 95% of viruses with defective precore region (5) (7).

TABLE I
Serological markers tested by ELISA for HBV, HDV and HCV for 19 children with chronic hepatitis

SEROLOGICAL MARKERS	PATIENT NUMBER	POSITIVE RESULTS		NEGATIVE RESULTS	
		No.	%	No.	%
HBsAg	19	10	52.6	9	47.4
HBeAg	10	2	20	8	80
Anti-HBe	10	8	80	2	20
Anti-HDV/total	12	6	50	6	50
Anti-HCV	19	0	0	19	100

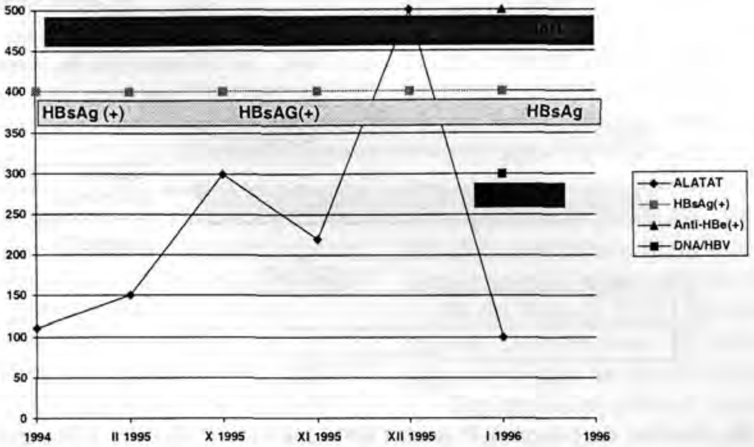


Fig. 1. The results for the patient P.M. (case A)

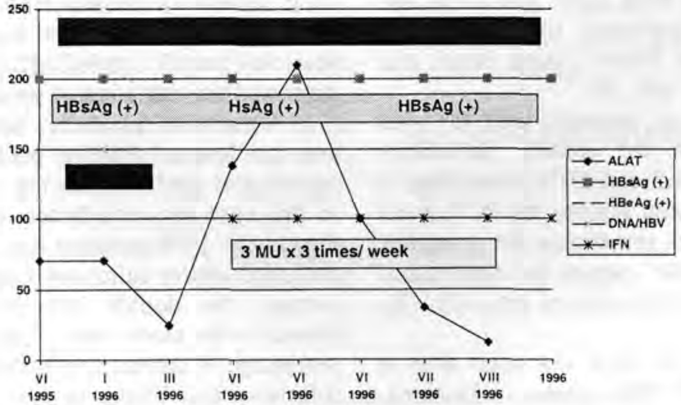


Fig. 2. This is the chart for the patient A.A. (CPH) (case B)

- HIV antibody positive from August 1996 (with no Western blot confirmation test)
- IFN treatment in July 1996 - 12 weeks with 3MU 3 times/week ; after 2 weeks the ALAT level decreases at 12 IU from 37 and 100 IU respectively (see the chart)

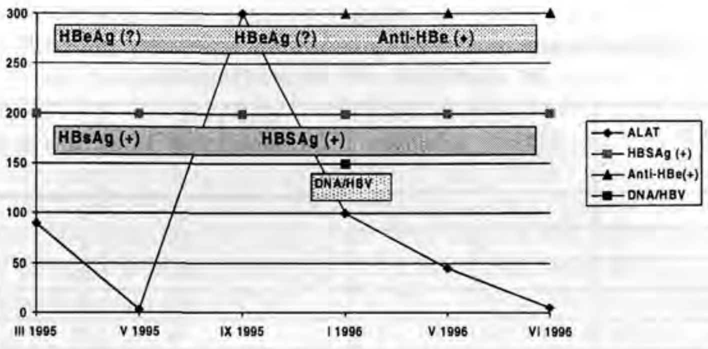


Fig. 3. Relation between ALT level, HBsAg presence and Anti-HBe (first determination in January 1996 for anti-HBe) for the patient B.O. (case C)

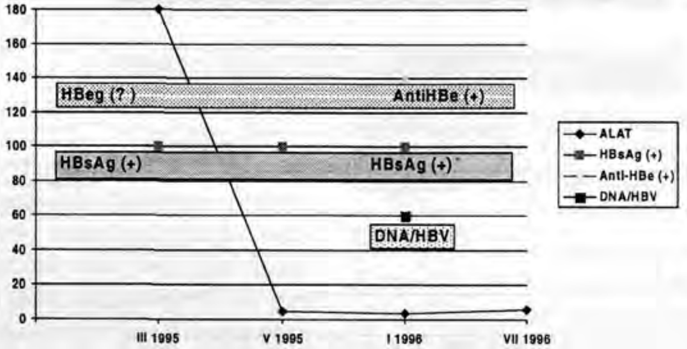


Fig. 4. The chart for the patient A.P. (with 1896 mutation) ; CAH from 1 year old. (case D)

This precore-defective HBV mutant was found in patients from Japan and China also and in other countries like: Germany, United Kingdom, United States, Israel, and Bulgaria.(6) (7), (8), (9).

In Romania, an endemic area for viral hepatitis, where the HBsAg prevalence varies between 4.5 and 30% (according to the study group and region) the PCR is not yet available and sometimes the complete serological profile cannot be determined because of the high price of kits. (1), (2), (3), (10), (11).

Until now we have not been able to describe the HBV DNA strains in Romania. From a 10 positive children for HBsAg, 4 (40%) were DNA/HBV positive and were used for our analysis.

Two of them were HBeAg positive and present in sequence analysis a wild type strains. The second two cases were particular because of the anti-HBe presence and DNA/HBV positivity ; one strain from a 14 year old (case D), with CAH from 13 years, presented the mutation at position 1896 : a G to A mutation results in a TAG stop codon and the loss of HBeAg production. This patient was positive also for anti-HDV and in this case two risk factors can be considered : the 1896 mutation linked with severe evolution and/or fulminant hepatitis and the second, the double infection HBV-HDV known to be more severe and with a high percentage of chronicity especially for superinfection (4). When codon 28 mutants of genotype A do occur, the TAG mutation can be associeted, as in our patient case D with CCC to CCT change at codon 15.

A second patient, a six year old boy with CAH (case C) anti-HBe positive, DNA/HBV positive had an unusual mutation. There were no mutations in the precore region for this patient's strains. In the nucleotide position 1938 (codon 13th in the core region) a point mutation (T to A point mutation corresponding to an unusual valine to glutamate change). For the same case C other point mutations were describe at nucleotides 1961, 1966 and 1969 causing unusual although more conservative changes of serine to proline, aspartate to glutamate and phenylalanine to leucine respectively in HBcAg.

In 1996, Hur et al. (9) described the core sequence with one base pair deletion at nt 1937 causing a premature stop codon. In our sources of information we have not found the 1938 mutation like us and on CDC Atlanta genes data base they have no such a strain.

An explanation for a premature stop codon according with Hur et al. opinion is that core gene mutations preceded precore-defective mutations and tended to increase with time, although not cumulatively.

For the patients in which the nt 1896 G to A mutation was not revealed, Gault et co-workers (12) detected other mutation S in the precore gene but different than ours ; this results confirm that the nt 1896 mutation is not the only one that can be detected in the patients negative for HBeAg.

The lack of PCR techniques in Romania and the lack of other data from these regions make our interpretation difficult. Other studies must be done to characterise other strains and to correlate it with particular aspect like that classical describe the : DNA/HBV positive and anti-HBe positive status.

Before that PCR will be available in Romania, the first step is to determine complete serological profile and to monitories these patients "healthy carrier" for HBsAg, especially in children because of the higher risk to evolution to hepatocellular carcinoma and the shorter period of incubation in their cases (13).

In other case (see chart B), a 3 years old girl was anti-HIV positive also from august 1996 and the IFN treatment was stopped. The next study will specify the particular evolution in this context of double infection : HBV-HIV.

CONCLUSIONS

In an endemic area for viral hepatitis the mutation strains seems to be a frequent events (from 4 strains 2 were particular).

This new mutation from 1938 nt can be considered the first description from literature and the explanation for the lack of HBeAg is probably that core gene mutations preceded precore-defective mutations.

In the lack of PCR, the complete serological analysis must be done with the purpose to oversee of these patients.

The choice of patients candidate to IFN treatment and their results requires the PCR even this technique is expensive the ratio cost-benefit dictate us to introduce in the future in the practical field the advances methods to be useful for the patients with chronic hepatitis.

ACKNOWLEDGEMENTS

We especially thanks for The Royal Society (from London) and European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID).

BIBLIOGRAPHY

1. Zavate O., Ungureanu A., Ivan A. et al., Serological markers of hepatitis type B in the apparently healthy population. *Arch. Roum. Path. Exp. Microbiol.*, 1979, 38, 1, 89- 93.
2. Babeş V., Berc C., *Hepatitele virale. Ghid de diagnostic etiologic şi epidemiologic*, Ed. Facla, Timişoara, 1989, 171-192.
3. Iancu L., Porumb S., Bosnea D. et al., Prevalence of HAV and HBV infections in children from nursing homes in Iaşi town and region, *Rev. Med. Chir.*, 1993, 97, 3, 457-462.

4. Collier L., Oxford J., *Human Virology. A text book for students of medicine and dentistry and microbiology*, Oxford University Press. Inc., 1993, 254-265.
5. Valliammai T., Thyagarajan S.P., Zuckerman A.J., Harrison T.J., Precore and Core Mutations in HBV From Individuals in India With Chronic Infection, *J. Med. Virol.*, 1995, 45, 321-325.
6. Carman W.F., Jacyna, M.R., Hadziyannis, S., Mutation preventing formation of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B infection, *Lancet*, 1989, 9, 588-590.
7. Bahn A., Hilbert A., Martine V. et al., Selection of a precore mutant after vertical transmission of different hepatitis B virus variants is correlated with fulminant hepatitis in infants, *J. Med. Virol.*, 1995, 47, 4, 336-341.
8. Tong S., Trepo C., The HBe-minus Mutants of Hepatitis B Virus. In T.J. Harrison, A.J. Zuckerman, eds *The Molecular Medicine of Viral Hepatitis*, John Wiley & Sons, 1997.
9. Hur G.M., Lee Y.I., Suh D.J., Gradual Accumaulation of Mutation in Precore Core Region of HBV in Patients With Chronic Active Hepatitis: Implications of Clustering Changes in a Small Region of the HBV Core Region, *J. Med. Virol.* 48, 38 -46.
10. Beldescu N., Bălan A., Popa R. et al., Prevalenţa markerilor hepatitelor virale în populaţia generală. *Bact. Virol. Parazitol. Epidemiol.*,1995, 40, 2, 101-108.
11. Iancu L., Apetrei C., Duca M., Prevalence of anti-hepatitis C virus antibodies in blood donors in Moldavia (Northe-East) Romania. *Hepatology Rapid Literature Review*, 1994, 24, 8, VIII-IX (letter to the editor).
12. Gault E., Thiboult V., Agut A. et al., More on HBeAg-negative mutants in chronic HBV infection, *Clin Microbiol*, 1997, 3, 5; 590-591.
13. Yandza T., Alvarez F., Laurent, J. et al., Pediatric liver transplantation for primary hepatocellular carcinoma associated with hepatitis virus infection.*Transplant International*, 1993, 6, 2, 95-98.

NOUTATE

OPŢIUNI TERAPEUTICE ŞI PROGNOSTIC ACTUAL ÎN CARCINOMUL HEPATOCELULAR

Carcinomul hepatocelular sau hepatomul reprezintă unul dintre primele zece tumori maligne, avînd o prevalenţă de 2-4/100.000 locuitori în Europa şi America de Nord, fiind de cel puţin două ori mai frecvent întîlnit la bărbaţi. Durata mediană de supravieţuire la bolnavii netrataţi este de 13 luni şi respectiv 3-6 luni de la debutul simptomelor. Hepatectomia efectuată în scop curativ, posibilă la< 20% din subiecţi prezintă rezultatele cele mai bune în absenţa cirozei. Se poate îmbunătăţi prognosticul, rata de supravieţuire la 5 ani fiind de 25-30%, iar pentru tumorile cu diametru <3 cm rata de supravieţuire este de pînă la 85,3%. Transplantul hepatic are o rata de supravieţuire asemănătoare cu hepatectomia, dar recurenţa este mai rară pentru tumori mici (11,1% vs 82,6%) dar nu şi pentru cele mari (100% vs 72,3%). Pentru chemoembolizarea arterială, deşi au existat studii promiţătoare, mai multe studii recente, randomizate nu au reuşit să demonstreze o îmbunătăţire a supravieţuirii. Injectarea intratumorală percutană de alcool absolut, indicată pentru tumorile < 3 cm, chiar în prezenţa cirozei hepatice clasa Child A sau B determină un prognostic comparabil cu tratamentul chirurgical. Chemoterapia, imunoterapia şi terapia hormonală nu şi-au găsit un loc precis in tratamentul carcinomului hepatocelular. Viitorul pare să aparţină terapiei genice. (Badvie S., Hepatocellular carcinoma (*Postgrad. Med. J.*, 2000, 76, 4-11)

Vasile Drug

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2000 - vol. 104, nr. 1

LIVER BLOOD SUPPLY IN ACUTE VIRAL HEPATITES

Cătălina Bohotin[*], V. Leca[**], V. Luca[***] Magda Bădescu[*], V. Bohotin[*]
University of Medicine and Pharmacy "Gr.T. Popa", Iaşi
Faculty of Medicine
* Department of Pathophysiology,
** Radiology Unit, Military Hospital, Iaşi
*** Department of Infectious Disease

LIVER BLOOD SUPPLY IN ACUTE VIRAL HEPATITES (Abstract): *Background/aims* of this study is to evaluate the effect of acute viral hepatitis on liver blood supply. **Method**: We performed duplex Doppler US of hepatic artery and portal vein on 30 patients with acute viral hepatitis and compared the results with those of 20 normal volunteers. **Results**: The total hepatic flow was significantly increased in patients suffering from acute viral hepatitis ($p<0.0001$) mainly by arterial blood flow and secondarily due to portal flow. The hepatic artery hemodynamics induces portal flow changes. When the increase of arterial blood flow was associated with that of velocities, the evolution of viral hepatitis was longer (28.7 ± 8.7 days vs. 21.2 ± 4,6 days) and associated with the decrease of portal liver supply. An increase of arterial blood flow (<65% from liver supply) associated with a normal or an increased portal blood flow was correlated with a favorable course. **Conclusions**: The obtained data show that the increase of arterial blood flow is a constant phenomenon in acute viral hepatitis. The simultaneous determination of hepatic and portal blood flow and their expression as a ratio may be considered as a reliable duplex Doppler US examination in order to monitoring the evolution of acute viral hepatitis.

Key words: ACUTE HEPATITIS, DUPLEX DOPPLER US, HEPATIC ARTERY FLOW, PORTAL BLOOD FLOW.

INTRODUCTION

Since antibodies and leukocytes - the two major defensive anti infectious components - are carried by the blood stream, it is not surprising that vascular phenomena play a major role in acute inflammation. Changes in vascular flow and calibre develop at varying rates, depending on the severity of the injury. The hallmark of hemodynamic changes in acute inflammation is increased blood flow which involves arteriolar dilatation and opening of capillary beds in the area (1). The pathological features of acute viral hepatitis differ from those of classical acute inflammation for two principal reasons: first, the cellular reaction is predominantly lymphocytic and monocytic and secondly because the liver is a solid parenchemal organ, the cells of which are themselves the targets of immunological or viral onslaught, so that hepatocellular damage is an essential feature of hepatitis. The variable mixture of these two events determines the microscopic feature of acute hepatitis (2).

Liver has a dual blood supply - from the digestive tract and the spleen via the portal vein and from the aorta via the hepatic artery. About one third of the incoming blood is arterial and about two thirds are venous from the portal vein. The portal blood carried to the liver contains: nutrients and noxious materials absorbed into the intestine, blood cells and breakdown products of blood cells from the spleen and endocrine secretions of the pancreas (3).

The researchers have found an abnormal blood supply in various liver disease (4-7).The purpose of this study was to evaluate how does the acute viral hepatitis modify the portal and artery blood flow contribution to liver supply using pulsed Doppler ultrasound (us) investigation.

MATERIALS AND METHODS

The study was carried out on 30 patients with acute viral hepatitis. All patients were males ranging in age from 18 to 42 years. The etiology of the acute viral hepatitis was virus A related in 15 cases and virus B related in 15 cases. Pertinent laboratory data were as follows: albumin, gamma globulin, aspartate transaminase, prothrombine activity, cholesterol, total bilirubine.Twenty subjects without any clinical or laboratory evidence of liver disease served as a control group. They were males, over 18 years old.

Study Protocol

All patients and control subjects were examined after an overnight fast. After 15 minutes of bed rest, duplex Doppler US was used in the measurement of the portal vein and of the common hepatic artery. The investigations were performed twice in the evolution of acute viral hepatitis at 4 an 14 days of hospitalisation. For patients with a long period of illness we performed the third ecography (when the biochemical parameters normalised), too.

Equipment

For measurements we used an equipment which combines a real-time electronic sector scanner and a pulsed Doppler examination unit (Aloka unit).

Measurements and Calculations

The hepatic artery measurements were taken where a straight stretch runs parallel to the portal vein, some centimetres away from the coelic axis. Care was taken to maintain the *q* angle (angle between the ultrasonic beam direction and the blood flow direction) at below 60°. Satisfactory Doppler signal was confirmed by means of the sound and velocity spectra originating from the sample volume. Hepatic artery peak systolic, end-diastolic and time-average (mean) velocities were then determined by means of the Doppler traces of one cardiac cycle. The measurements were consequently obtained (maximum variability of hepatic artery 5 cm/sec) and the mean values were considered for statistical purpose (8).

The hepatic artery pulsatility index values were calculated according to the following formula: pulsatility index =[(peak systolic velocity – end diastolic velocity)/ mean velocity] (9).Our device can also calculate the hepatic arterial blood flow and the resistive index.

The portal vein measurements were made during quiet suspended inspiration. Two parameters (cross-sectional area and velocity) – were recorded. To calculate the area, the B-mode transverse plane of the middle portal trunk at the level of the crossing point of the hepatic artery was shown, and the image was frozen. The computer software of the US unit calculate the area by tracing the cross section of the portal vein. To measure portal venous velocity, the portal trunk was scanned longitudinally. Then, the sample-volume cursor was shifted to the middle portal trunk at the level of crossing point of the hepatic artery on the B-mode scan, and the Doppler bean was discharge. We use an angle less than 60°. The computer software of the US unit calculate the maximum portal velocity, the time-averaged mean velocity of Doppler trace of one cardiac cycle and the portal blood flow. According to recent experience (8) the measurement were repeated until three constant values of blood velocity were consecutively obtain with a maximum variability for portal vein 1 cm/sec and the mean values were considered for statistical purpose.Total hepatic blood flow was calculate as the sum of portal flow and hepatic artery flow as suggested by Zoli et al (10)

Data Analysis

The results are reported as mean ± standard deviation. Differences between the two groups in hemodynamic variables were compared by using the unpaired Student *t* test. The *r*-coefficients of linear correlation analysis were also determined by Correl test.

RESULTS

Patients with acute viral hepatitis had a statistically significant increase of mean hepatic artery blood flow (table I) while not all patients presented a significant increase of hepatic artery velocities. Because not all patients with increased arterial blood flow present increased velocities we conclude that acute viral hepatitis has two main evolution patterns from the point of view of the arterial blood flow: (a) patients with increased arterial blood flow and velocities (8 patients), and (b) patients with increased arterial blood flow and normal artery velocities (22 patients).

TABLE I

Doppler assessed in portal vein and hepatic artery in control subjects and in acute viral hepatitis (A and B)

DOPPLER PARAMETER	Control group	Acute viral hepatites	P
Portal vein			
Area	1.09 ± 0.39	1.37 ± 0.23	0.05
Mean velocity (cm/sec)	17.2 ± 6.8	16.12 ± 5.77	–
Maximum velocity (cm/sec)	20.9 ± 4.9	19.32 ± 5.67	–
flow (ml/min)	0.86 ± 0.23	1.002 ± 0.31	–
Hepatic artery			
Peak-systolic velocity (cm/sec)	53.2 ± 11.4	62.89 ± 25.65	–
End-diastolic velocity(cm/sec)	18.4 ± 4.3	20.2 ± 9.10	–
Mean velocity (cm/sec)	28.5 ± 5.6	32.24 ± 15.4	–
Flow (ml/min)	0.31 ± 0.2	1.87 ± 0.85	0.001
Resistivity index	0.65 ± 0.12	0.685 ± 0.07	0.01
Pulsatility index	0.95 ± 0.13	1.42 ± 0.37	0.001
% HAF	39.6 ± 32	66.0 ± 5.7	0.0001
HAF/PHF	0.35 ± 0.12	1.87 ± 0.42	0.0001

The portal blood flow presents a pleiomorphic variation, while portal calibre presents a significant increase in 24 patients out of 30. No significant difference was found in hepatic resistivity index between hepatitis and normal subjects (table I). The hepatic artery pulsatility index was significantly higher in acute viral hepatitis than in the controls. We found a positive correlation between bilirubine, arterial blood flow (r= +0.32), hepatic artery velocity (r= + 0.31) and portal calibre (r= +0.42).

No correlation was find between transaminases and vascular parameters (velocities and blood flow).

In recovery phase, all parameters have the tendency to come back to normal values.

We remark in acute viral hepatitis an inversion of the contribution of arterial and portal blood flow. The patients with increased arterial blood and normal value of arterial velocities present an increased portal flow and a short evolution, while the patients with increased arterial blood and increased value of artery velocities present a normal or a decreased portal flow and a long period of evolution (table II).

DISCUSSION

Our investigation shows, as other (11), that acute viral hepatities are associated with a significant increase of arterial blood flow irrespective of the aetiology.

TABLE II

Doppler assessed of portal vein and hepatic artery in patients with acute viral hepatitis. Comparison between patients with normal and increased hepatic artery velocities

DOPPLER PARAMETER	Normal hepatic artery velocity	Increased hepatic artery velocity	*p*
Portal vein			
Area	1.22 ± 0.24	1.46 ± 0.23	0.04
Mean velocity (cm/sec)	18.81 ± 5.74	12.09 ± 0.2	0.008
Maximum velocity (cm/sec)	21.86 ± 6.69	17.54 ± 4.16	0.04
Flow (ml/min)	1.14 ± 0.37	0.9 ± 0.24	0.04
Hepatic artery			
Peak-systolic velocity	56.17 ± 18.56	67.64 ± 29.28	–
End-diastolic velocity	16.31 ± 4.13	22.35 ± 10.67	0.01
Mean velocity	27.57 ± 7.78	35.53 ± 18.61	0.05
Flow (ml/min)	1.66 ± 0.48	2.01 ± 1.04	–
Resistivity index	0.69 ± 0.07	0.68 ± 0.08	–
Pulsatility index	1.51 ± 0.46	1.34 ± 0.30	–
% HAF	58,9 ± .82	66.4 ± 12.9	004
HAF/PHF	1.32 ± 0.32	2.5 ± 1.18	0.002
days of hospitalisation	21.1 ± 4.01	28.7 ± 8.7	0.01

The results of the present study demonstrate that the increase of arterial blood flow is independent of the portal flow changes, so we conclude that the increase of arterial flow is not a consequence of hepatic artery hemodynamic response to altered portal blood flow. It seems that in this liver disease the hepatic artery buffer response is blunted. The Iwao hypothesis about the hepatic artery buffer response (decreased production of adenosine or hyposensitivity of adenosine receptors of the hepatic artery) could be applied in acute viral hepatitis (12) but it is not sufficient to explain all the hemodynamic changes.

We believe that the increase of hepatic artery blood flow is the first step in the evolution of acute viral hepatitis and the portal blood flow changes appear to be secondary to the hepatic artery changes.

It is known that the increase of artery velocities is the consequence of decreased resistance of liver (13). The decreased resistance of liver can be produced by hypoxia (14) and disruption of the liver acinus structure, phenomena which take part when the evolution of acute viral hepatitis is severe. In these circumstances, the hepatic arterial blood flow is higher than in normal evolution of acute viral hepatitis and is associated with increased hepatic artery velocities. An important increase of the arterial blood amount in sinusoid (more than in normal evolution) can induce a high pressure in sinusoid and in this way the arterial blood flow can limit the portal vein supply of the sinusoid. This hypothesis can explain why these patients present a decreased or normal portal flow and a severe evolution (16,17). As a consequence of decreased portal supply there is a diminishing quantity of regenerating substances (glucagon, insulin) which reach the liver through the portal blood (15). Since the evolution of acute viral hepatitis depends on both the intensity of the inflammatory process and the quantity of regenerating substance which bath the liver, we conclude that the ratio between arterial blood flow and portal blood flow can be an useful index to predict the evolution of acute viral hepatitis.

Indeed, our study shows that patients with the ratio smaller than 1.5 have a good evolution, while subjects with these indices higher than 1.5 present a severe evolution. At the same time, we remark a significant difference for almost all duplex Doppler parameters according to this ratio (table II).

In conclusion, simultaneous determination of arterial and portal hepatic flow using duplex Doppler US expressed as ratio (HAF/PBF) gives information about hemodynamic changes in the course of acute viral hepatitis and might be relevant for prognostic clinical purpose.

REFERENCES

1. Kumar V., Cotran C., Robbins S, *Basic Pathology* , 5th ed, London : W.B. Saunders 1992, 18-26.
2. James O'D.Mc.Gel , *Pathology of Systems*, Oxford Ed., 1992,1287-1290.
3. Ros Michael , *Histology a Text and Atlas* , Ed. Williams &Wilkins, 1995, 496-501.
4. Jakab F.R.A., Eath Z., Schmal F., Nagy P., Faller J., The interaction between hepatic arterial and portal venous blood flwos ; simultaneous measurement by treansit time ultrasonic volume flowmetry, *Hepatogastroenterology*, 1995, 42, 18-21.
5. Gibson P.R., Gibson R.N., Donlan J.D., Jones P.A., Colman J.C., Dudley F.J., A comparison of Doppler flowmetry with conventional assessment of acute changes in hepatic blood flow, *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 1996, 11 ,14-20.
6. Makin A.J., Huges R.D., Williams R., Systemic and hemodynamic changes in acute liver injury, *Am. J. Physiol.*, 1997, 272, 3Pt1, G617-G625.
7. Ueno S., Tanabe G., Sueyoshi K., Yoshinaka H., Yamamoto S., Kurita K., Youshido S., Nuruki K., Aikou T., Hepatic hemodynamics in a patient with nodular regenerative hyperplasia, *Am. J. Gastroenterol.*,1996, 91, 5, 1012-1015.
8. Sabbà C., Merkel C., Zoli M., Ferraioli G., Gaiani S., Sarcedoti D., Bolondi L., Inter-observer and inter-equipment variability of echo-doppler examination of the portal vein : effect of a cooperative training program, *Hepatology,* 1995, 21, 428-433.
9. Taylor K.J.W., Holland S., Dopper ultrasound. Part I. Basic principles, instrumentation and pifalls, *Radiology,* 1990, 174, 292-307.
10. Zoli M., Madalotti D., Bianchi G., Ghigi G., Orlandi C., Grimaldi M., Marchesini G., Pisi E., Functional hepatic flow and Doppler assessed total hepatic flow in control subjects and in patients with cirrhosis, *J. Hepatol.*, 1995, 22, 124-134.
11. Tanaka K., Mitsui K., Morimoto M., Numata K., Inoue S., Takamura Y., Masmura M., Increased hepatic arterial blood flow in acute viral hepatitis : assessement by color Doppler sonography, *Hepatology*, 1993, 18, 21-27.
12. Iwao T, Toyonaga A, Shigemori H, Oho K, Sakai T, Tayama C, Masumoto H, Sato M, Tanikawa K, Hepatic Artery Hemodynamic Responsiveness to Altered Portal Blood Flow in Norml and Cirrhotic Livers , *Radiology*, 1996, 200, 793-798.
13. Nistorescu A., *Explorarea ultrasonica a sistemului cervico-cerebral*, Ed. Medicinalis, 1994 , 48-49.
14. Sodeman's Pathologic Physiology, *Mechanism of Disease*, W.B. Saunders, 1979, 170-172, 900-901.
15. Fiaccadori F., Pedretti G., Ferrari C., Pizzaferri P., Riggio O., Insulin and glucagonlevels in fulminant hepatic failure in man, *Dig. Dis. Sci.*, 36, 6, 801-808.
16. Hamato N., Moriyasu F., Someda H., Clinical application of hepatic venous hemodynamics by Doppler ultrasonography in chronic liver disease. *Ultrasound Med. Biol.*, 1997, 23, 829-835.
17. Tai D., Changchien C.S., Chen C.J., Chiou S.S., Lee C.M., Kuo C.H., Chen J.J., Chiu K.W., Hu Th., Sequential evaluation of portal venous hemodynamics by Doppler ultrasound in patients with severe acute hepatitis, *Am. J. Gastroenterol.*, 1996, 91, 545-50.

NOUTĂŢI

O NOUĂ TEHNICĂ DE SCREENING A CANCERULUI COLO-RECTAL

În competiţie cu clisma baritată, **colonoscopia** a fost socotită cea mai performantă metodă de screening pentru că evită rezultatele „fals-pozitive" şi detectează leziuni foarte mici. Practicată în condiţii ideale examinarea colonului nu este completă în 5-10% dintre examinări şi sunt omise 24% dintre adenoame, 27 % polipi mai mici de 5 mm, 13% polipi mai mici de 6-9 mm şi 6 % polipi mai mari de 10 mm. În aceste condiţii, după 1994 s-a dezvoltat **colonoscopia virtuală**, tehnică în care un software special generează pe computer imagini tridimensionale ale lumenului colic patologic virtual similare celor endoscopice, plecând de la achiziţii volumetrice de IRM sau CT spirală abdominală (colonografie CT). Metoda impune pregătirea riguroasă a colonului, evită riscurile şi contraindicaţiile colonoscopiei, este mult mai uşor acceptată de către pacienţi deşi implică insuflarea cu aer a colonului. Sheppard şi colab. propun o nouă alternativă tehnică, colonografia CT cu substracţie (CCTS). Aceasta elimină rigorile pregătirii colonului, clisma cu bariu sau insuflarea colonului. Pacientul poate omite pregătirea colonului, dar rezultatele sunt net ameliorate dacă se recurge la un regim alimentar sărac în reziduuri solide concomitent cu administrarea unui laxativ. Administrarea glucagonului asigură imobilitatea tubului digestiv în cursul examinării. Principiul metodei este realizarea unui amestec uniform între materiile fecale şi barium-ul administrat per os, timp de 2-3 zile, la fiecare masă. Densitatea mare a amestecului diferenţiază peretele colic şi leziunile parietale de conţinutul colonului, acesta din urmă fiind apoi „substras" prin prelucrarea computerizată a imaginilor de CT abdominală spirală. Autorii studiului au verificat metoda pe un model animal care simulează colonul normal sau polipii colici cu dimensiuni cuprinse între 3 şi 10 mm. Imaginile obţinute au fost interpretate de mai mulţi observatori, iar sensibilitatea şi specificitatea metodei au fost determinate pentru diferite protocoale de examinare şi comparate cu performanţele colonoscopiei şi colonografiei CT. Sensibilitatea globală a fost de 100% pentru leziunile de peste 5 mm, cu o specificitate de 88%. Polipii de 3-5 mm au fost detectaţi în 91-97% din cazuri, specificitatea globală fiind de 80%. Anatomia normală a putut fi vizualizată în toate cazurile. Studiul demonstrează că screeningul leziunilor colice poate beneficia de o metodă care elimină multe dintre rigorile pregătirii colonului, este mai uşor acceptată de către pacienţi şi poate fi folosită în programele naţionale de asistenţă medicală fiind mult mai ieftină de cât colonoscopia virtuală. (Sheppard D. G. et al., Technical Report Substraction CT Colonography : Feasibility in an Animal Model, *Clinical Radiology*, 1999, 54, 126-132)

Mihai Grigoraş

VALOAREA PUNCŢIEI BIOPSIE GHIDATE ECHO-ENDOSCOPIC ÎN DIAGNOSTICUL FORMAŢIUNILOR SOLIDE PANCREATICE

Puncţia biopsie ghidată echo-endoscopic este o metodă relativ nou introdusă în diagnosticul formaţiunilor pancreatice. Acest studiu a evaluat 99 de bolnavi succesivi, comparând diagnosticul histologic obţinut prin această metodă cu diagnosticul final chirurgical, bioptic intraoperator sau post-mortem. Puncţia ghidată echo-endoscopic s-a putut efectua tehnic la 90 de pacienţi, rezultatul histologic fiind : adenocarcinom n=59, tumori neuroendocrine n=15, alte neoplasme n=6, pancreatită n=10. Mărimea tumorii nu pare să fie un factor ce influenţează rata de succes a metodei. Acurateţea diagnosticului a fost considerată bună în 74,4%. A fost posibil a efectua biopsia şi la 6 pacienţi cu hipertensiune portală. Rata complicaţiilor (exclusiv minore) a fost de 5%. În concluzie : această metodă este considerată utilă şi sigură în diagnosticul formaţiunilor pancreatice indiferent de mărime. (Vossa M., Hammela P., Molasb G., Palazzoa L., Dancoura A., Toolea D.O., Terrisb B., Degottb C., Bernadesa P, Ruszniewskia P., Value of endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of solid pancreatic masses, *Gut*, 2000, 46, 244-249)

Vasile Drug

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2000 - vol. 104, nr. 1

THE INFLUENCE OF SOME BIVALENT CATIONS ON AGMATINE EFFECT AT VASCULAR LEVEL

M. Nechifor[*], Vasilica Matei[*], Elena Teslariu[*], D. Chelărescu[*], Gh. Dănilă[**]
University of Medicine and Pharmacy "Gr.T. Popa" Iaşi
[*] Pharmacology Department,
[**] Pharmaceutical Chemistry Department

THE INFLUENCE OF SOME BIVALENT CATIONS ON AGMATINE EFFECT AT VASCULAR LEVEL (Abstract) : We tested the effect of Mg^{2+} and Zn^{2+} on agmatine vasodepressor action in rats. Agmatine (5 mg/kg i.p) was associated with Mg acexamat (MgAc) 0.5 mEq/kg i.p. respectively with Zn acexamat (ZnAc) 0.5 mEq/kg i.p., administrated one hour before agmatine. The plasmatic concentrations of Mg^{2+} and Zn^{2+} were determinated initially and at 1 hour interval till 6 h. The action of acexamic acid (AcA) 0.5 mEq/kg i.p. on blood pressure was tested distinctly. Agmatine decreased in a statistical significant manner blood pressure at 1 and 2 h after the administration. Magnesium prolongs the vasodepressor effect of agmatine, which produces a statistical significant decrease of blood pressure at 1 and 2 h and prolongs this effect at 3 h.The AcA does not influence the blood pressure, nor the vasodepressor effect of agmatine. We believe that some bivalent cations, such as Mg^{2+} and Zn^{2+}, can influence the agmatine actions on imidazoline receptors at vascular bed.

Key words : AGMATINE, ZINC, MAGNESIUM, BLOOD PRESSURE.

INTRODUCTION

Imidazolinic receptors are widely spread in human body. I_1 and I_2 receptors were identified at vascular level (6,7,8). Central imidazolinic receptors are involved in blood pressure regulation and some antihypertensive drugs as moxonidine, rilmenidine, clonidine exert their antihypertensive effects mostly by stimulation of I1 receptors from CNS (4,11). Agmatine, natural agonist of I1 an I2 receptors, are synthesized and stimulates these receptors in the receptors and in the CNS. The bivalent cations play multiple roles in human and animal body (5). From these, Mg^{2+} and Zn^{2+} have many implications at circulator level and in CNS, being involved in blood pressure induced by different. Compounds with Mg^{2+} and Zn^{2+} are more and more used in therapy. In this paper we tested the influence of 2 organic compounds containing Mg^{2+} and Zn^{2+} toward agmatine effects on blood pressure in rat.

MATERIAL AND METHOD

We tested the effect of Mg^{2+} and Zn^{2+} on agmatine vascular action. We worked on series of 6 adult, male, Wistar rats, weighting 190-240 g, bred in normal laboratory conditions· With 12 h before the experiment, the animals haven't got food, but the water intake was allowed. The blood pressure was determined by an unbleeding method using a pressure sensor placed on the rat tail and a Hugo-Sachs device, before and at 1, 2, 3, 4, 6 hours after the agmatine administration.

Series I received agmatine 5 mg/kg i.p. ;

Series II received Zn acexamat (ZnAc) 0.5 mEq/kg i.p. ;

Series III received ZnAc 0,5 mEq/kg i.p. administrated an hour before agmatine. ;

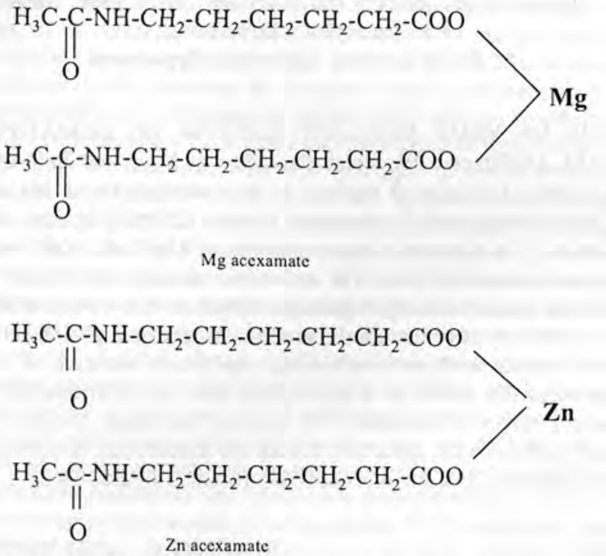
Series IV received Mg acexamat (MgAc) 0.5 mEq/kg i.p. ;

Series V received MgAc 0.5 mF.q/kg i,p administrated an hour before agmatine. ;

Series VI received acexamic acid (AcxA) 0.5 mEq/kg i.p. ;

Series VII received AcxA 0.5 mEq/kg i.p administrated an hour before agmatine. Chemical structures of magnesium and zinc acexamate are shown in Fig. 1.

The plasmatic concentrations of Mg^{2+} and Zn^{2+} were determinated by spectrophotometry in blood plasma, initially and at 1 hour interval till 6 h. The obtained data were statistical interpreted with t test.


H3C-C-NH-CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-COO
O
Mg
H3C-C-NH-CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-COO
O
Mg acexamate
H3C-C-NH-CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-COO
O
Zn
H3C-C-NH-CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-COO
O
Zn acexamate

$$\left.\begin{matrix} H_3C{-}\underset{\underset{O}{\|}}{C}{-}NH{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_2{-}COO \\ H_3C{-}\underset{\underset{O}{\|}}{C}{-}NH{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_2{-}COO \end{matrix}\right\rangle Mg$$

$$\left.\begin{matrix} H_3C{-}\underset{\underset{O}{\|}}{C}{-}NH{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_2{-}COO \\ H_3C{-}\underset{\underset{O}{\|}}{C}{-}NH{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_2{-}CH_2{-}COO \end{matrix}\right\rangle Zn$$

Fig. 1. Chemical structures of magnesium and zinc acexamate

RESULTS

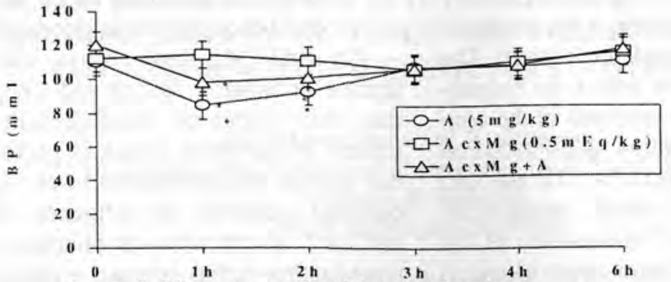
The influence of MgAc on agmatine effect on blood pressure is shown in fig.2.

The influence of ZnAc on agmatine effect on blood pressure is shown in fig.3.

Agmatine decreased in a statistical significant manner blood pressure at 1 and 2 h after the administration (119±5,7 mm Hg initially vs. 87,5±4,5 mm Hg at 1h, $p<0,05$). Magnesium prolongs the vasodepressor effect of agmatine, which produces a statistical significant decrease of blood pressure at 1 and 2 h and prolongs this effect at 3 h.In all cases at 6 h after the administration of agmatine and AcxZn or AcxMg the blood pressure levels return at normal. The AcxA does not influence the blood pressure,nor the vasodepressor effect of agmatine. The concentrations reached by Mg^{2+} (at 1-3 hours - 25 mg/l) and Zn^{2+} (at 1-3 hours - 20 mg/l) after the administration of AcxMg and AcxZn are higher than initial levels.

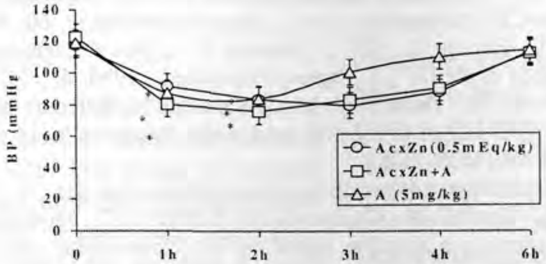
DISCUSSION

Acexamates are organic salts with large perspective to be used in therapy because of a low toxicity and good digestive tolerance. ZnAc is a useful drug, active in treating gastroduodenal ulcers (1,3). Association of ZnAc with other antiulcerous drugs enhances the antiulcer effect of these (14,15). Dose of ZnAc used by us (an antiulcerous dose) determines an elongation with about 1 hour and an enhance of vasodepressor effect of agmatine (5 mg/kg). MgAc (in the same dose with ZnAc) prolongs the vasodepressor effect of agmatine without enhancing it. ZnAc (0,5 mEq/Kg) administrated alone decreases blood pressure in rat. MgAc (0.5 mEq/kg i.p.) administrated alone doesn't change significantly blood pressure at any moment of time.Because AAc doesn't change blood pressure when it is administrated alone and doesn't influence the agmatine effect on blood pressure, we consider that vascular effects which we observed are due to Mg^{2+} and Zn^{2+}. MgAc and ZnAc doses gave a significant increase of Mg^{2+} and Zn^{2+} plasmatic levels vs. initial levels.



* p< 0.05 compared with initial values

Fig. 2. Magnesium acexamate (0.5 m Eq/kg i.p.) influence on agmatine blood pressure action in rat



* p< 0.05 compared with initial values

Fig. 3. Zinc acexamate (0.5 m Eq/kg i.p.) influence on agmatine blood pressure action in rat

We consider that agmatine determines the decreasing of blood pressure by 2 mechanisms :

a) By central action (at the level of vasomotor centers from CNS) where agmatine stimulates I1 receptors
b) By peripheral action at the level of arteries :
   1) Actions at the level of endothelial level where agmatine stimulates nitric oxid synthesis (13)
   2) Stimulated actions of I1 at the level of arterial smooth muscle.
   3) Though it is not known the ratio in which agmatine cross the brain barrier,

we consider that both mechanisms are involved in decreasing blood pressure induced by agmatine, with predominance of peripheral mechanism. The fact that agmatine exerts the vasodepressor effect in vivo and in the condition of yohimbine administration (a2 selectiv blocker) (14,17), efaroxan (I1 antagonist) which antagonizes central effect of rilmenidin (9,16) and yohimbine (intra cerebro-ventricular administration) has a weak effect in this way, indicates a vasodepressor effect of agmatine based especially on I1 receptor stimulation (12).

Zn and Mg ions cross easily the hemato-encephalic barrier and we consider that their effect of vasodepresant enhancement of agmatine action is performed at the central and peripheral level (10). We consider possible an influence of Mg^{2+} and Zn^{2+} at the level of biological signal transduction after agonist binding on I1 receptors.

REFERENCE

1. Alcala-Santella R., Castellanos D.,Velo J.L.,Gonzales Lara V., „Zinc acexamate in treatment of duodenal ulcer", Lancet, 1985, 2, 157.
2. Altura, B.M. et al., 1982, Ca^{2+} coupling in vascular smooth muscle : Mg^{2+} and buffer effects in contractility and membrane Ca^{2+} movements, *Can. J. Physiol. Pharmacol*, 60, 459-482.
3. Bulbena O., Esphegues J.V., Escolar G., Gil L., Navarro C., „Zinc Acexamate inhibits gastric acid and pepsinogen secretion in the rat", *J. Pharm. Pharmacol.*, 1990, 42, 252-256.
4. Bricca G., Zhang J., Greney H., Dontenwill M., Slutzmann J., Belcourt A., Bousquet P., Relevance of the use of [3H] clonidine to identify imidazoline receptors in the rabitt brainstem, *Brit. J. Pharmacol.*, 1993, 110, 1537-1543.
5. Durlach J. et al., 1991, Magnesium and thermoregulation. *Magnesium Res.*, 4, 137-151.
6. Ernsberger P., Damon T.H., Graff C.M., Christen M.O., Schafer S.G., Moxonidine, a centrally - acting antihypertensive agent, is a selective ligand for I1 - imidazoline sites, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1993, 264, 172-182.
7. Ernsberger P., Graves M.E., Graff L.M., Zakich N., Nguyen P., Collins L.A., Westbrooks K.L., Johnson G.G., I1 - Imidazoline Receptors, 22-42.
8. Ernsberger P., Haxhin M.A., Damon T.H., Wendorff L.A., I1 imidazoline receptors and brain-stem autonomic control : Membrane binding, autoradiographic and functional studies., *FASEB J.*, 1992, 6, A1874.
9. Gonzales C., Regunathan S., Reis D., Estrada C., Agmatine, an endogenous modulator of noradrenergic neurotransmision of the rat tail artery, *Br. J. Pharmacol.*, 1996, 119, 677-684.
10. Gunther T., Biochemical bases of the therapeutic actions of magnesium, *Bull.*, 1991, 13, 46-52.
11. Head G.A., Chan C., Godwin S.J., Central cardiovascular actions of agmatine, aclonidine displacing substance in conscious rabbits, *Neurochemistry International*, 1997,30, 374.
12. Head G.A., Sannajust F., Importance of imidazoline receptors in the cardiovascular responses to clonidine and rilmenidine in conscious rabbits, *Fundamental Clin. Pharmacol.* 1992, 6, 315-345.
13. Marrissey J.J., Klahr S., Agmatine activation of nitric oxide synthetase in endotelial cells, *Proc. Ass. Am. Phys.*, 1997, 109, 51-57.
14. Nechifor M., Matei V., Murariu A., Filip C., Teslariu E., The influence of magnesium and zinc on agmatine vascular action, *The Third Symposium on Imidazoline*, Bonn, 1998.
15. Pfeiffer C.J., Bulbena O., Esphigues J.V., Escolar G., Navarro C., Esphigues J., „Antiulcer and membrane stabilizing action of zinc acexamate", *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1987, 285, 148-157.
16. Szabo B., Urban R., Role of I1-imidazoline receptors in the sympatho-inhibition produced by intracisternally administrated rilmenidine and moxonidine, *Arzneimittel Forschung*, 1997, 47, 1009-1015.
17. Tiribica E., Feldman J., Mermet C., Gonon F., Bousquet P., An Imidazoline - Specific Mechanism for the Hypotensive Effect of Clonidine - A study with Yohimbine and Idazoxan, *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 1991, 256, 606-613.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2000 - vol. 104, nr. 1

EFICACITATEA ANALGEZICĂ ŞI TOLERABILITATEA PRODUSULUI TRAMADOL KRKA ÎN TRATAMENTUL DURERII LA BOLNAVII CU CANCER - STUDIU CLINIC NON COMPARATIV

Anda Ioana Buiuc, M.R. Gălеşanu
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica Radiologie-Oncologie

TOLERANCE AND EFFECTIVENESS OF TRAMADOL KRKA AS A PAIN KILLER IN CANCER PATIENTS - A NON COMPARATIVE CLINICAL STUDY (Abstract) -Twenty patients with an average age of 47 years entered this study. The evaluation of pain intensity was made with 0-10 numeric pain intensity scale. Tramadol was used for a pain intensity between 5 and 8 on this scale. The response was good in 13 patients and excellent in 6 patients. One patient has not responded. Side effects were mild. Conclusion : Tramadol is a good pain - killer in the cancer patients. **Key words** : TRAMADOL, CANCER PAIN.

INTRODUCERE

Tramadolul este un analgezic cu acţiune centrală al cărui efect se instalează rapid şi persistă câteva ore. Din punct de vedere farmacologic, este un analog sintetic de codeină care se leagă de receptorii µ opioizi şi acţionează prin inhibarea preluării norepinefrinei şi serotoninei.(1, 2)

Studiul nostru a urmărit eficacitatea şi tolerabilitatea produsului Tramadol Krka în înlăturarea durerii la bolnavii cu cancer. Au fost incluşi în studiu bolnavi spitalizaţi cu variate localizări neoplazice care prezentau dureri moderate spre severe. Explicaţia durerilor era fie prin progresia locală cu invazia ţesuturilor şi/sau nervilor din vecinatate, fie diseminarea la distanţă în oase sau viscere. Nu au fost incluşi în studiu pacienţi cu stări terminale, necooperanţi, cu tulburări cerebrale, alcoolici, alergici la Tramadol, precum şi bolnavi cunoscuţi cu insuficienţă cardiacă, hepatică sau renală gravă.

Pacienţii au fost monitorizaţi zilnic timp de 14 zile din punct de vedere al efectului asupra durerii cât şi al efectelor secundare.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul a cuprins 20 de pacienţi cu vârste între 20 şi 65 ani ; vârsta medie a fost de 47 ani. Repartiţia pe sexe a fost aproape egală : 11 femei respectiv 9 bărbaţi.

Localizările neoplazice şi tratamentul specific concomitent sunt prezentate în tabelul I.

Aprecierea iniţială a intensităţii durerii a fost evaluată cu scala 0-10 numerică a intensităţii durerii :

0--------1--------2---------3---------4---------5---------6---------7---------8---------9---------10

nici o durere   durere moderată   durere insuportabilă

Aprecierea eficienţei tratamentului s-a efectuat cu ajutorul aceleaşi scale.

Dozele au variat între 150 mg şi 400 mg, funcţie de severitatea durerilor ; s-au utilizat forme farmaceutice injectabile şi orale (capsule).

Reprezentarea grafică a valorilor medii ale dozelor administrate este prezentată în fig. 1.

Eficienţa şi tolerabilitatea au fost apreciate separat de către bolnav şi de către medicul coordonator al studiului.

TABELUL I

Localizări neoplazice şi tratamentul specific

Localizări neoplazice	Număr bolnavi	Tratament specific
N. orofaringe recidivat	1	chimioterapie
N. mamar cu M1 OSS	2	chimioterapie/ radioterapie
N. renal cu M1 OSS	1	radioterapie
N. bronhopulmonar	2	radioterapie
N. bronhopulmonar cu M1 OSS	1	chimioterapie + radioterapie
N. rectal recidivat	1	chimioterapie
N. rectal local avansat	1	chimioterapie + radioterapie
Sarcom părţi moi	1	radioterapie
Limfom non Hodgkin	2	chimioterapie
Sarcom Ewing	1	chimioterapie
N. ovar cu M1 HEP	2	chimioterapie
N. pancreas	1	-
N. testicul	1	chimioterapie
Teratocarcinom mediastinal	1	chimioterapie
N. col uterin recidivat	1	chimioterapie + radioterapie
Limfom Hodgkin	1	chimioterapie

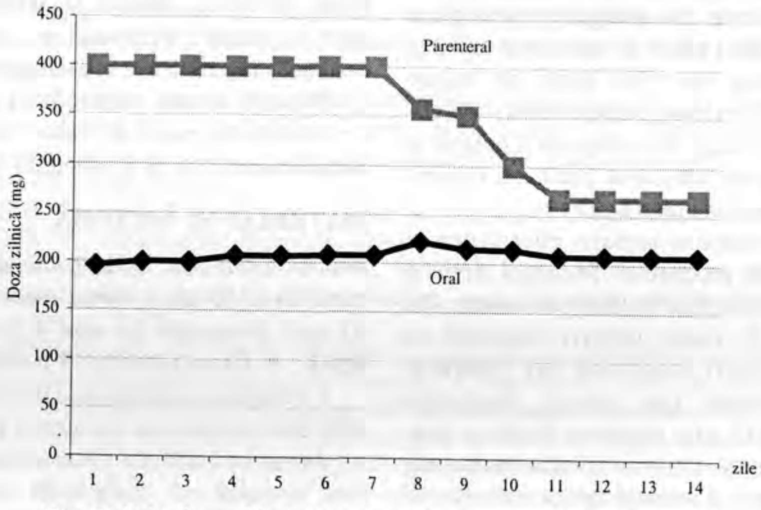


Fig. 1. Valorile medii ale dozelor orale şi parenterale de Tramadol

REZULTATE

S-a utilizat Tramadol la acei pacienţi care prezentau dureri moderate spre severe, care pe scala numerică se situau între 5 şi 8. S-au înregistrat urmatoarele rezultate:

- răspuns bun la 13 bolnavi; intensitatea durerii a scăzut pe scala numerică la 3 sau 2.
- răspuns excelent la 6 bolnavi; intensitatea durerii pe scala numerică a scăzut la 1 sau 0.
- răspuns nesatisfăcător la 1 bolnav după administrarea dozei maxime injectabile de 400 mg; bolnavul a fost scos din studiu şi a fost trecut pe morfină.

Reprezentarea grafică a evaluării finale este prezentată în fig. 2.

La 13 pacienţi s-a asociat şi tratament antiinflamator cu preparate de tipul Diclofenac sau Ibuprofen.

Efectele secundare cele mai frecvent apărute au fost următoarele:

- somnolenţă la 12 pacienţi;
- greaţă la 8 pacienţi;
- ameţeală la 3 pacienţi;
- transpiraţie la 2 pacienţi;
- cefalee la 1 pacient;
- anorexie la 1 pacient.

Intensitatea efectelor secundare a fost mică sau moderată şi la nici un pacient nu s-a întrerupt tratamentul. La 6 din bolnavi nu s-a semnalat nici un efect secundar.

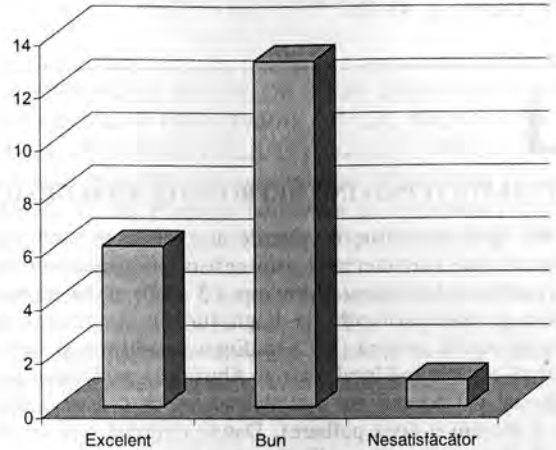


Fig. 2. Evaluarea finală a eficienţei tratamentului cu Tramadol

DISCUŢII

Durerea este o experienţă multidimensională subiectivă având mai multe componente: psihologică, emoţională şi fiziologică. (3) Durerea la bolnavii cu cancer se poate datora fie invaziei directe a tumorii la nivelul osului (cea mai importantă cauză a durerii în cancer), viscerelor sau ţesutului neural, fie se poate datora tratamentului. (5, 6) Bolnavii pot să nu aibă un vocabular care să exprime corect durerea pe care o simt şi atunci ei trebuiesc ajutaţi cu diverse chestionare sau scale. (3, 5) Cele mai uzuale şi simple metode sunt scalele semantice sau scalele vizuale. În studiul nostru am utilizat scala vizuală numerică. Deasemenea pacienţii diferă din punctul de vedere al dorinţei de a comunica durerea şi al acceptării ajutorului.

Tratamentul optim al durerii trebuie să se bazeze pe examinarea atentă a pacientului de către medicul curant, dar şi pe colaborarea activă, continuă a pacientului. (5) Studiul nostru a urmărit eficacitatea şi efectele secundare ale Tramadolului KRKA administrat timp de 14 zile, pacienţilor neoplazici, cu dureri moderate spre severe. Pacienţilor cu răspuns favorabil, li s-a recomandat continuarea tratamentului atâta timp cât durerea este controlată cu acest tip de medicaţie.

CONCLUZII

Tramadolul are un efect analgezic bun la bolnavii cu durere moderată spre severă.

Efectele secundare sunt de intensitate redusă şi la nici un pacient nu a fost necesar să fie întrerupt tratamentul.

In durerile severe, în special cele din metastazele osoase, eficacitatea Tramadolului a fost susţinută prin asocierea unui antiinflamator non steroidic.

BIBLIOGRAFIE

1. Lewis Kelly S., Han H.N., Tramadol, a new centrally acting analgezic, *Am. J. Health Syst. Pharm.*, 1997, 54, 643-652.
2. Osipova N.A., Novikov G.A., Beresnev V.A., Loseva N.A., Analgezic effect of Tramadol in cancer patients with chronic pain : a comparison with prolonged action morphine sulfate, *Current Therapeutic Research,* 1991, 50, 6, 812-821.
3. *** Cancer Pain Relief, with a guide to opioid availability, *WHO second edition,* 1996.
4. Sunshine A., New clinical experience with Tramadol, *Drugs*, 1994,47, suppl. 1, 8-18.
5. Hawthorn J., Management of Cancer Pain, 1996, monograph, Glaxo Wellcome Australia Ltd, 75-83/124-153.
6. Brescia F.J., Pain Management issues as part of the comprehensive care of the cancer patients, *Sem.Oncol.*1993, 20, 1,suppl.A, 48-52.

NOUTATE

ACTUALITĂŢI PRIVIND NEFROPATIA ANALGEZICĂ

La sfârşitul anilor '80, lipsa unor criterii certe de diagnostic, precum şi prevalenţa înaltă a nefropatiei analgezice clasice (caracterizată prin nefrita interstiţială cronică şi necroză sau calcificare papilară renală) au determinat efectuarea a 3 studii multicentrice, controlate, prospective pentru a defini şi valida criteriile de diagnostic. În protocol au fost incluşi bolnavi dializaţi, cu insuficienţă renală cronică (IRC) în diverse stadii, cu şi fără istoric de abuz de analgezice, cei din urmă constituind lotul martor. Abuzul de analgezice s-a definit prin utilizarea zilnică timp de cel puţin cinci ani a analgezicelor cu o doză totală minimă de 3000 unităţi (1 unitate = 1 tb. sau o doză pulbere). Datele obţinute s-au corelat cu datele de la ecografia şi tomografia convenţională renală. Parametrii urmăriţi au fost micşorarea lungimii rinichilor, contururile neregulate („bumpy") şi calcificările papilare. Valoarea predictivă pozitivă a acestor metode a fost de 92%. Clinica nespecifică a IRC avansate nu a putut constitui criteriu de diagnostic. Ulterior, s-a comparat utilitatea ecografiei şi tomografiei convenţionale faţă de aceea a computer-tomografiei (CT) fără substanţă de contrast. Dimensiunile renale au fost evaluate cu acurateţe similară prin cele trei tehnici, însă CT s-a dovedit metoda optimă pentru detectarea calcificărilor papilare (sensibilitatea este de 87% şi specificitatea 97% la bolnavii cu IRC avansată, respectiv 92% şi 100% la bolnavii cu IRC moderată). Aceste rezultate conferă certitudine diagnosticului de nefropatie analgezică la bolnavii cu IRC, indiferent de stadiu şi chiar în absenţa istoricului utilizării analgezicelor. În concluzie, nefropatia analgezică clasică poate fi diagnosticată cu certitudine, în orice stadiu, prin CT fără substanţă de contrast, chiar în absenţa anamnezei sugestive. Efectele utilizării obişnuite a analgezicelor, singure sau în combinaţii, asupra agravării bolilor renale rămân neclare, fiind necesare studii ulterioare mai precise pentru definirea nefrotoxicităţii analgezicelor la bolnavii cu afectare renală. Însă, este necesară avizarea acestor bolnavi cu contraindicaţii pentru AINS (mai ales Aspirina), pentru ca în cazul necesităţii analgezicelor, să le folosească pe cele nonnarcotice, posibil acetaminofenul, dar intermitent. Trebuie descurajată utilizarea îndelungată, zilnică a AINS la toţi bolnavii cu IRC, dar, dacă aceasta este imperios necesară, să se monitorizeze funcţia renală. Până în prezent nu s-au stabilit factorii de risc pentru necroza papilelor renale şi IRC şi nu există date suficiente pentru definirea efectelor AINS asupra altor boli renale. Nefropatia analgezică va continua să fie o problemă atât timp cât se pot cumpăra fără reţetă combinaţii analgezice ce conţin substanţe cu acţiune centrală sau care determină dependenţă psihică (codeina, cafeina). (De Broe M.E., Elseviers M., Analgesic Nephropathy, *N. Engl. J. Med.*, 1998, 338, 7, 446-451).

Raluca Arhirii

STUDIUL CHIMIC COMPARATIV AL UNOR MACROMOLECULE IMUNOSTIMULATOARE IZOLATE DIN FRUNZELE SPECIILOR CE COMPUN DROGUL COLECTIV PLANTAGINIS FOLIUM

Anca Miron, Monica Hăncianu, Ursula Stănescu, Em. Grigorescu
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa", Iaşi
Facultatea de Farmacie
Disciplina de Farmacognozie

THE COMPARATIVE CHEMICAL STUDY OF SOME IMMUNOSTIMULANT MACROMOLECULES ISOLATED FROM THE LEAVES OF THE SPECIES WHICH FORM THE COLLECTIVE DRUG PLANTAGINIS FOLIUM (Abstract) : We have isolated three macromolecular compounds with possible immunostimulant effects from the leaves of Plantago major L., Plantago media L. and Plantago lanceolata L. Preliminary chemical studies emphasized the fact that these compounds are made of polysaccharidic fractions and proteic fractions. In this paper we present the methods we used and the results we got in the chemical studies of the polysaccharidic fractions. The polysaccharidic fractions have different chemical properties, optical activities and molecular weights. The immunopharmacological trials we carried out revealed the fact that these different chemical features affect their capacity of stimulating the immune system. **Key words** : PLANTAGO SPECIES, MACROMOLECULAR COMPOUNDS, IMMUNOSTIMULANT EFFECTS, CHEMICAL PROPERTIES.

INTRODUCERE

Drogul colectiv *Plantaginis folium* este constituit din amestecul frunzelor recoltate de la speciile *Plantago major L.*, *Plantago media L.* şi *Plantago lanceolata L.* (fam. Plantaginaceae, pătlagină).

În medicina populară, produsul *Plantaginis folium* este frecvent utilizat în tratamentul unor afecţiuni cauzate, parţial, de deficienţe ale sistemului imunitar. Astfel, frunzele proaspete, zdrobite, aplicate local se folosesc ca cicatrizant, precum şi în tratamentul unor afecţiuni dermatologice ; sub formă de extracte apoase (infuzie şi decoct) se administrează cu bune rezultate în tratamentul afecţiunilor respiratorii şi a ulcerului gastric (4).

Este bine-cunoscut faptul că o serie de macromolecule de tipul poliholozidelor, proteinelor, pentru care cercetări recente au evidenţiat calităţi imunostimulatoare, sunt extractibile numai în apă ; ca urmare, am considerat că eficacitatea frunzelor de pătlagină în tratamentul afecţiunilor pentru care deficienţele imunitare constituie una dintre cauze, ar putea fi datorată, cel puţin în parte, unor macromolecule cu proprietăţi imunostimulatoare. Având în vedere faptul că între frunzele celor trei specii care compun drogul colectiv Plantaginis folium literatura de specialitate semnalează diferenţe de compoziţie chimică (calitative şi cantitative), am presupus că şi macromoleculele izolate din acestea au structuri diferite, şi ca urmare induc efecte imunostimulatoare care să difere nu numai prin intensitate, ci şi prin nivelul de acţiune.

Ca urmare, macromoleculele izolate din frunzele speciilor ce compun drogul colectiv *Plantaginis folium* au fost studiate comparativ.

MATERIAL ŞI METODĂ

Pentru izolarea macromoleculelor din frunzele celor trei specii de pătlagină am utilizat extracţia apoasă şi precipitarea cu alcool-acetonă, urmate de purificare. Componentele macromoleculare astfel obţinute au fost codificate după cum urmează:

- PM - componentă macromoleculară izolată din frunzele speciei Plantago major L.
- Pm - componentă macromoleculară izolată din frunzele speciei Plantago media L.
- Pl - componentă macromoleculară izolată din frunzele speciei Plantago lanceolata L.

Este bine-cunoscut faptul că, dintre principiile active hidrosolubile, numai poliholozidele şi proteinele precipită cu alcool-acetonă. Ca urmare studiul chimic al componentelor izolate a constat în analiza macromoleculelor de tipul poliholozidelor şi proteinelor. În lucrarea de faţă sunt redate modul de lucru şi rezultatele obţinute la analiza fracţiunilor poliholozidice prin cromatografia pe coloană de schimbător anionic şi cromatografia de gel-permeaţie la înaltă presiune (analiza HP-GPC).

- ***cromatografia pe coloană de schimbător anionic***

Coloană cromatografică: diametru = 2 cm, înălţime = 25 cm

- *Fază staţionară:* DEAE - Sepharose CL-6B (Fa. Farmacia, Freiburg)
- *Fază mobilă*: apă distilată; soluţie clorură de sodiu (0 - 1 M) în gradient linear(Gradient - Mixer GM 1, Fa. Farmacia, Freiburg)
- *Probă:* 200 - 500 mg componentă macromoleculară (PM, Pm, Pl) dizolvată în 20-50 ml apă distilată
- *Pompă:* Microperpex LKB 2132 (Fa. Farmacia, Freiburg), volum calibrat: 1 ml, diametru tubular: 1,3 mm
- *Flux:* 30 ml / oră
- *Detector:* refractometru diferenţial R 401 (Fa. Waters Assoc. Inc., USA); detector UV, LKB 2238 Uvicord SII; filtru UV 206 nm şi 278 nm (Fa. Farmacia, Freiburg)
- *Polarimetru:* Perkin Elmer 241: cuve de 1 ml (Fa. Perkin Elmer, Norwalk, USA). Măsurarea rotaţiei optice s-a realizat la 365 nm (Hg), respectiv la 589 nm (Na) în soluţie apoasă.
- *Colector de fracţiuni:* Multirac 2111 LKB (Fa. Farmacia, Freiburg)

Pe coloana cromatografică s-a adus proba de analizat în flux continuu. După încărcarea coloanei cu proba de analizat, aceasta a fost eluată întâi cu apă distilată şi apoi cu soluţie de clorură de sodiu în gradient de molaritate de la 0 la 1 M. Cu ajutorul colectorului de fracţiuni s-a obţinut un număr de 50-75 fracţiuni, fiecare fracţiune eluată corespunzând unui volum de 7,5 ml. Fracţiunile eluate au fost apoi polarimetrate, valoarea devierii planului luminii polarizate fiind înregistrată apoi grafic, ceea ce a condus la obţinerea curbelor de eluţie cu conturarea fracţiunilor poliholozidice componente. Fracţiunile acide identificate prin intermediul curbelor de eluţie au fost supuse, după comasarea eluatelor respective, dializei faţă de apă demineralizată timp de 48 de ore (membrană Visking R. Dialysis Tubing 36/32 - Serva, d = 27 mm, volum de excludere 6.000 D), după care au fost liofilizate. Eluatele corespunzătoare fracţiunilor neutre au fost comasate şi apoi liofilizate (1).

- ***cromatografia de gel-permeaţie la înaltă presiune (analiza HP-GPC)***
- *Aparat*: cromatograf HP-GPC Waters Ass. Inc. (Fa. Waters, Millipore, Milford, USA)
- *Faze staţionare:* coloana de precromatografiere, cu lungimea de 10 cm, umplută cu material proteic I-125 (Fa. Bischoff, Germania); coloane cromatografice tip μ - Bondagel E-125 şi E-500 (Fa. Waters, Millipore, Milford, USA), cuplate în serie, cu domeniul nominal de separare pentru substanţe cu greutăţi moleculare aproximative cuprinse între 2.000 şi 500.000 D.
- *Fază mobilă:* tampon fosfat 0,2 M, pH = 6
- *Probă:* 1 mg componentă macromoleculară (PM, Pm, Pl) dizolvată în 100 μl tampon fosfat 0,2 M la pH = 6; volum injectat = 10 μl soluţie 1%
- *Pompă:* Merck - Hitachi L - 6000 (Fa. Merck, Darmstadt)
- *Injector:* U6K (Fa. Waters, Millipore, Milford, USA)
- *Flux:* 0,5 ml / min
- *Presiune:* 0,7 bar
- *Detector:* refractometru diferenţial R-401 (Fa. Waters, Millipore, Milford, USA), Uvicord SD, LKB 2158, filtrul UV 206 nm (Fa. Waters, Millipore, Milford, USA)
- *Etalonare:* soluţii 1% în tampon fosfat ale dextranilor T 110, T 70, T 40, T 10 (Fa. Farmacia, Freiburg) şi glucozei (Fa. Merck, Darmstadt).

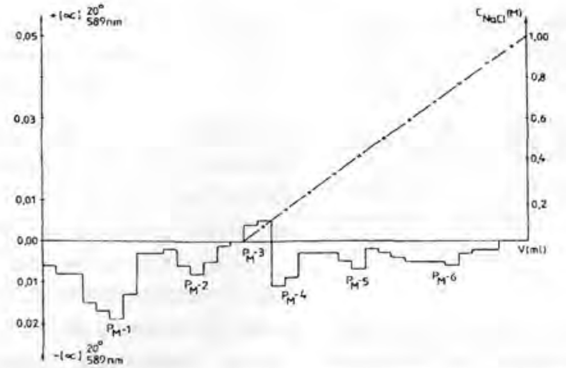


Fig. 1. Curba de eluţie obţinută la cromatografierea PM pe coloană de schimbător anionic DEAE-Sepharose CL-6B

REZULTATE

- ***cromatografia pe coloană de schimbător anionic*** a permis fracţionarea poliholozidelor din constituţia macromoleculelor izolate, evidenţiindu-se astfel faptul că poliholozidele sunt constituite din mai multe fracţiuni care diferă atât prin proprietăţile lor chimice, cât şi optice. După încărcarea coloanei de schimbător anionic DEAE-Sepharose CL-6B cu proba de analizat, aceasta a fost eluată cu apă distilată, apoi cu soluţie de clorură de sodiu în gradient de molaritate de la 0 la 1 M. Apa distilată eluează fracţiunile poliholozidice neutre, iar soluţia de clorură de sodiu eluează fracţiunile acide, începând cu cele slab acide până la cele cu aciditate crescută (cu cât molaritatea soluţiei de clorură de sodiu este mai mare, cu atât aciditatea fracţiunii poliholozidice eluate va fi şi ea mai mare). Eluatele obţinute au fost polarimetrate, curbele de eluţie fiind redate în figurile 1, 2 şi 3.

Poliholozida din compoziţia PM este constituită din 6 fracţiuni, dintre care două sunt neutre (P_M-1, -2) şi patru acide (P_M-3, -4, -5, -6). Dintre acestea, numai P_M-3 este dextrogiră, restul fiind levogire (fig.1).

În ceea ce priveşte poliholozida din componenţa Pm, aceasta este constituită numai din fracţiuni dextrogire, dar care diferă prin caracterul lor chimic. Astfel, P_m-1, -2 au caracter neutru, în timp ce P_m-3, -4, -5 sunt acide (fig.2).

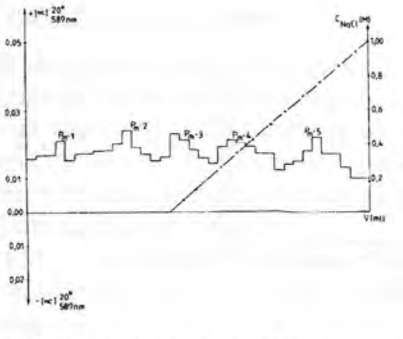


Fig. 2. Curba de eluţie obţinută la cromatografierea Pm pe coloană de schimbător anionic DEAE-Sepharose CL-6B

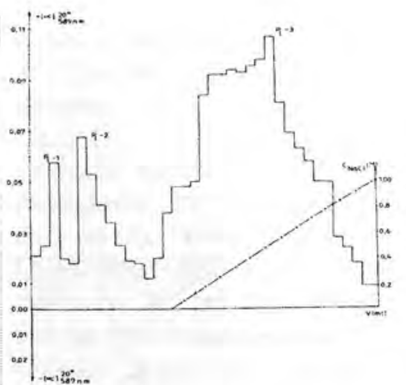


Fig. 3. Curba de eluţie obţinută la cromatografierea Pl pe coloană de schimbător anionic DEAE-Sepharose CL-6B

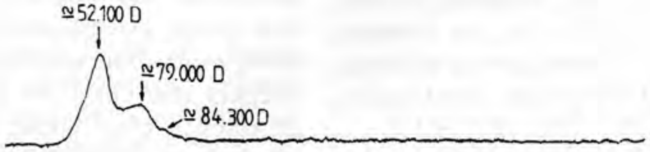


Fig. 4. Analiza HP-GPC a componentei macromoleculare PM

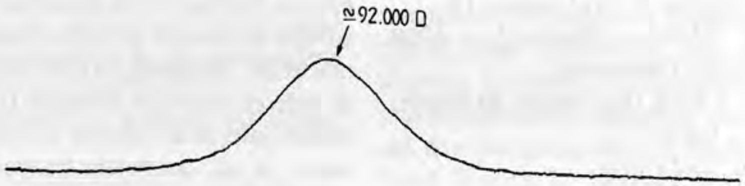


Fig. 5. Analiza HP-GPC a componentei macromoleculare Pm

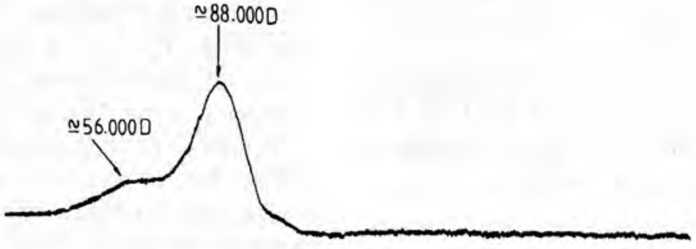


Fig. 6. Analiza HP-GPC a componentei macromoleculare Pl

Pl conţine trei fracţiuni macromoleculare glucidice, de asemenea dextrogire: P_l-1, -2-neutre şi P_l-3-acidă (fig. 3).

- *cromatografia de gel-permeaţie la înaltă presiune (analiza HP-GPC)* a permis identificarea numărului de componente poliholozidice, precum şi calculul greutăţilor moleculare aproximative ale acestora.

Din analiza curbelor înregistrate cu ajutorul tehnicii HP-GPC se constată că numai Pm conţine o singură componentă decelabilă în domeniul de greutate moleculară admis de noi prin utilizarea celor două coloane cromatografice de tip μ-Bondagel E-125 şi E-500 care permit trecerea doar a fracţiunilor poliholozidice cu greutăţi moleculare cuprinse între 2.000 şi 500.000 D, eliminând moleculele glucidice cu greutăţi moleculare inferioare sau superioare acestor valori limită (fig. 4).

În schimb PM conţine o fracţiune poliholozidică majoră cu greutatea moleculară aproximativă de 52.100 D, alături de două fracţiuni nesemnificative din punct de vedere cantitativ cu greutăţi moleculare aproximative de 79.000 D, respectiv 84.300 D (fig. 5).

În ceea ce priveşte Pl, aceasta conţine două fracţiuni poliholozidice cu greutăţi moleculare aproximative de 88.000 D, respectiv 56.000 D, ultima fiind în cantitate neglijabilă (fig.6).

DISCUŢII ŞI CONCLUZII

Studiul chimic întreprins a evidenţiat faptul că poliholozidele din componenţa macromoleculelor izolate (PM, Pm şi Pl) sunt constituite din mai multe fracţiuni, care diferă prin proprietăţile lor chimice, cât şi optice. Totodată s-a constatat că între cele trei probe analizate există diferenţe în ceea ce priveşte atât numărul fracţiunilor poliholozidice, cât şi greutăţile moleculare aproximative ale acestora. Aceste diferenţe de compoziţie chimică ar putea justifica efecte biologice diferite nu numai ca intensitate, ci şi ca mecanism de acţiune.

BIBLIOGRAFIE

1. Fischer B., Dizertaţie, Univ. Ludwig-Maximilian, München, 1992.
2. Knaus U., Dizertaţie, Univ. Ludwig-Maximilian, München, 1989.
3. Puhlmann J., Dizertaţie, Univ. Ludwig-Maximilian, München, 1989.
4. Samuelsen A. B., Paulsen B. S., Wold J. K., Otsuka H., Yamada H., Espevik T., Isolation and partial characterization of biologically active polysaccharides from Plantago major L., *Phytotherapy Res.*, 9, 1995, 211-218.

NOUTĂŢI

CALPAINA ŞI CASPAZA

În ultimii 5 ani s-a ajuns la consensul că moartea neuronală acută degenerativă din ischemia cerebrală, contuziile cerebrale şi cele ale măduvei spinării este, în esenţă, de natură necrotică. În paralel, apoptoza neuronală este asociată unor afecţiuni neurodegenerative cronice ca boala Huntington, boala Alzheimer, scleroza amiotrofică laterală. Calpaina şi caspaza sunt cistein-proteaze implicate în moartea neuronală. Calpainele există ca proenzime în celulele normale şi sunt activate de creşterea calciului citosolic, care este, în general, asociată cu necroza. Calpainele acţionează pe citoschelet şi pe unele proteine ale membranei neuronale, cum ar fi receptorii pentru EGF (epidermal growth-factor) şi PDGF (platelet-derived growth factor). Caspaza este şi ea, o cistein-protează implicată în declanşarea apoptozei la *Caenorhabditis elegans* din clasa Nematode. Ea este omoloagă cu enzima conversiei interleukinei 1b prezentă la mamifere. Toate proteazele asemănătoare au fost reunite sub termenul generic de caspaze. Ele există ca proenzime în majoritatea celulelor, inclusiv în neuron şi sunt activate pe calea mitocondrial dependentă sau pe cea a activării autolitice. Deşi este tot o cistein-protează citosolică, caspaza nu necesită Ca^{2+} pentru activare (chelatorii de calciu nu împiedică apoptoza). Modificările neurotoxice ca hipoxia, hipoglicemia, tratamentul excitotoxic şi inhibiţia metabolică a neuronilor în cultură, au ca rezultat activarea ambelor proteaze. Inhibitorii calpainei protejează neuronii în cultură împotriva necrozei şi, în mai mică măsură, a apoptozei. Inhibitorii caspazelor sunt supresori puternici ai apoptozei. Astfel, ambele proteaze contribuie la perturbarea structurală şi funcţională a neuronilor în condiţii degenerative. Inhibitorii lor constituie un nou domeniu de interes pentru imaginarea unor tratamente neuroprotectoare. (Wang K.W., *Trends Neurosci*, 2000, 23, 1, 20-24)

Georgiana Roxana Tauşer

MECANISMUL DE ACŢIUNE AL AGENŢILOR ANTITUBULINICI UTILIZAŢI ÎN TERAPIA ANTITUMORALĂ

Deşi este cunoscut faptul că agenţii antitubulinici blochează diviziunea prin inhibarea fusului de diviziune, mecanismul lor de acţiune nu este clar. Abordarea clasică susţine că alcaloizii de vinca depolimerizează microtubulii crescând tubulina liberă în citosol, în timp ce taxanii stabilizează microtubulii şi cresc masa microtubulară. Potrivit acestei ipoteze, cele două clase de agenţi sunt antagoniste. Date recente sugerează contrariul: ambele clase de agenţi au mecanism similar de acţiune. Astfel, s-a evidenţiat faptul că vinblastina reduce dinamica microtubulilor fără să modifice semnificativ lungimea acestora. Acelaşi efect îl are şi paclitaxelul la doze mici. În privinţa interacţiunii agenţilor care leagă tubulina cu microtubulii, importantă pare a fi dinamica crescută sau scăzută a microtubulilor şi nu starea lor polimerizată sau depolimerizată. Astfel, în măsura în care alcaloizii de vinca şi taxanii acţionează sinergic ca agenţi antitumorali ei pot fi administraţi terapeutic în combinaţie. (Dumontet C., Sikic B.I., *J. Clin. Onc.*, 1999, 17,3, 1061-1070).

Tiberiu Mustaţă

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2000 - vol. 104, nr. 1

CONSIDERAŢII ASUPRA TRATAMENTULUI CONSERVATOR ÎN TRAUMATISMELE RENALE LA COPIL

C. Pandeli*, C. Paiu, V. Munteanu**, Ligia Milea*, M. Anton*,**
M. Georgescu*, Doina Georgescu*, F. Filip*, R. Pandeli***
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa” Iaşi
Facultatea de Medicină
* Clinica de Chirurgie si Ortopedie Pediatrică
** Sectia A.T.I., Spitalul Clinic de Pediatrie „Sf. Maria”
*** Serviciul de Radiologie, Spitalul Clinic de Pediatrie „Sf. Maria”

CONSIDERATIONS UPON THE CONSERVATIVE TREATMENT OF KIDNEY TRAUMA IN CHILDREN (Abstract): Kidney trauma are frequent and severe conditions in children, mainly because of anatomical characteristics. The clinical picture (including abdominal and/or lumbar pain, lumbar softening at palpation and hematuria) and the paraclinical investigations (ultrasonography, abdominal X-Ray film, intravenous pielography (IVP), sometimes CT-scan, MRI and scintigraphy), are able to: set-up the diagnosis; identify the localization and the severity of kidney lesions; assess the functional status of the affected kidney and of the healthy one; locate associated lesions; identify the appearance of intra- or retroperitoneal collections of blood or urine. The conservative approach is aimed to preserve the kidney, without jeopardizing child's life. This paper presents the experience that authors have achieved on 21 cases, admitted in hospital between 1993 and 1997. The range of parameters used for monitoring the patients are included, such as: hemodynamic parameters, radiologic techniques, hemogram (CBC) and hematuria, as well as the therapeutical approach: bed resting, blood transfusion, procoagulant drugs. We obtained good results, with no complications during the hospitalization. The follow-up of the patients has been performed using arterial pressure, kidney ultrasonography, intravenous pielography, urinalysis and blood constants measurements. We conclude that a well guided conservative approach has a real value for the first two groups of lesions of kidney trauma in children. **Key words**: KIDNEY TRAUMA, CONSERVATIVE TREATMENT, CHILDREN

INTRODUCERE

Traumatismele renale se situează în ordinea frecvenţei, pe locul al doilea, după cele splenice, şi majoritatea lor rezultă în urma unor contuzii lombo-abdominale, plăgile penetrante fiind foarte rare. Aceste contuzii survin cel mai adesea în cadrul unor accidente rutiere, căderi accidentale sau traumatisme sportive. Frecvenţa şi gravitatea crescute ale traumatismelor renale la copil – comparativ cu cele ale adultului – se datoresc unor particularităţi anatomice: parenchimul renal este mai friabil, capsula fibroasă a rinichiului şi fascia retrorenală sunt slab dezvoltate, grăsimea perirenală este mai redusă, grilajul costal protector mai slab dezvoltat (3, 5). Uneori, rinichii sunt malformaţi (hidronefroză, rinichi în potcoavă, etc.) sau tumorali (nefroblastom Wilms nediagnosticat). Astfel, este posibil ca traumatisme de mică însemnătate să producă leziuni importante ale rinichiului. (4)

Clinic, bolnavul se prezintă cu triada: durere lombo-abdominală, împăstarea progresivă cu contractura lombei şi hematurie, în prezenţa semnelor de hemoragie internă. Semnul major este hematuria, fie macroscopică, fie microscopică. (2, 3, 4, 5)

Explorarea paraclinică a rinichiului traumatizat este facilă şi bogată. Echografia abdominală, radiografia simplă toraco-abdominală şi urografia i.v. efectuate în primele 24-48 de ore după stabilizarea hemodinamică sunt foarte utile, permiţind să se stabilească sediul leziunilor, întinderea lor, funcţia rinichiului traumatizat, starea rinichiului opus, eventualele leziuni ale altor organe şi prezenţa revărsatului hematic sau uro-hematic, intra- sau retroperitoneal. Desigur, mai există tehnici imagistice de reală valoare (CT, MRI, scintigrafie), la care recurgem mai puţin, numai atunci când avem dubii, datorită accesului mai dificil şi faptului că echografia şi urografia i.v. nu dau date suficiente asupra situaţiei. (2, 4, 6)

Examenul clinico-imagistic permite codificarea leziunilor renale traumatice în diverse clasificări, dintre care cea mai logică pare să fie cea în 4 grupe: contuzie renală (cu capsula intactă), rupturile minore ale parenchimului renal (cu interesarea capsulei şi revărsat uro-hematic în loja renală), rupturile cominutive (posibil cu transsecţiune renală) şi leziunile pedicului renal (cele mai grave). (4)

În funcţie de această clasificare conducem tratamentul, care are ca scop conservarea morfologiei şi funcţiei renale, fără a pune însă în pericol viaţa copilului traumatizat. În ultimul timp, tratamentul conservator câştigă tot mai multi adepţi, deşi riscul complicaţiilor determinate mai ales de organizarea fibroasă a hematomului din lojă şi perioada de spitalizare sunt mai mari decât în cazul tratamentului chirurgical. De aceea, opţiunea terapeutică trebuie să fie bine cântărită şi în acest context lucrarea de faţă prezintă o parte din experienţa noastră.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul nostru este retrospectiv şi a luat în discuţie dosarele a 21 de bolnavi cu traumatisme renale internaţi în Clinica de Chirurgie si Ortopedie Pediatrică din Iaşi în perioada 1993-1997. Dintre aceştia, 15 pacienţi (72%) au fost trataţi conservator, iar restul de 6 (28%) au fost operaţi. Dintre cei 15 trataţi conservator, doi au avut vârsta de 4 si respectiv 6 ani, iar restul au avut vârste de peste 9 ani. Majoritatea pacienţilor (13) au fost băieţi, având suferinţa localizată la rinichiul stâng (10 cazuri). În 5 situaţii, copiii erau politraumatizaţi prin accidente rutiere sau căderi de la înălţime, asociind leziunilor renale traumatisme cranio-cerebrale şi diverse fracturi şi plăgi.

S-au prezentat în clinică în primele ore 9 bolnavi, la 24 de ore 2 bolnavi, iar alţii 4 dupa 7, 9 si 30 de zile de la accident, perioadă în care au fost spitalizaţi în servicii clinice de Pediatrie si Neurochirurgie.

Cu ocazia explorărilor efectuate, s-au descoperit doi pacienţi cu uropatii congenitale: unul cu hidronefroză gradul III bilaterală şi unul cu duplicitate reno-pielo-ureterală bilaterală.

Tratamentul conservator a constat în primul rând din reechilibrare volemică, precum şi din îngrijirea leziunilor cranio-cerebrale, acolo unde a fost cazul. În ceea ce priveşte traumatismul renal, el a fost tratat prin repaos la pat şi administrare de hemostatice, antibiotice, vitamine, în condiţii de supraveghere hemodinamică şi de laborator (hemoglobina, hematocrit, sumarul de urină), echografică şi urografică.

Factorii care au decis încetarea spitalizării au fost: dispariţia hematuriei şi normalizarea imagistică. Hematuria macroscopică s-a menţinut la unii copii pâna la 6-7-10 zille , iar cea microscopică până la 14 zile şi chiar mai mult.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Care au fost indicaţiile de tratament conservator la bolnavii noştri ?

Acestea s-au adresat pacienţilor stabili hemodinamic, deşi cu hematurie macro sau microscopică, care se încadrează imagistic în primele două grupe din clasificarea expusă mai înainte: contuzia renală şi rupturile minore ale parenchimului renal.

În prima grupă, au fost 7 copii cu imagini echografice şi urografice normale, sau cu spasticităţi pielo-caliceale, ectazii sinusale sau cu hematoame perirenale mici. Alţi 5 copii au avut rupturi subcapsulare cu hematoame intrarenale, în care echografia şi urografia arătau rinichi mărit de volum cu dezorganizare pielo-caliceală, cu aria sinusală neomogenă şi extinsă, cu hematoame subcapsulare, dar cu capsula intactă.

In a doua grupă, 3 bolnavi au prezentat leziuni mai severe cu rupturi renale şi capsulare, în care aria sinusală este extinsă, neomogenă, dezorganizată şi limita cortico-sinusală imprecisă la echografie şi în care urografia arată dezorganizare pielo-caliceală şi ruptura capsulei, cu revărsat uro-hematic in lombă.

În toate aceste cazuri, funcţionalitatea rinichiului era prezentă, demonstrată urografic. Este interesant de remarcat ca la toţi aceşti copii constantele sanguine privitoare la aparatul urinar au fost normale (uree, creatinină, ionograma, rezerva alcalină), probabil prin compensarea cu funcţia celuilalt rinichi.

În cursul evoluţiei, 5 bolnavi au prezentat anemie secundară până la 6g% Hb, care a fost corectată prin transfuzie de sânge. Durata de spitalizare a fost între 7-10 zile, unul singur necesitând 30 zile, la aceste perioade adăugându-se zilele de internare în serviciile din care au fost transferaţi la noi cei 4 bolnavi amintiţi mai sus.

La externare, recomandările vizau repaos la pat 14 zile, evitarea eforturilor fizice timp de 3-6 luni, tratament cu Biseptol şi control cu internare la 2-4 săptămâni (tensiunea arterială, echografie, urografie i.v., constantele sanguine şi sumarul de urină). În continuare, bolnavii veneau periodic la control ambulator (tensiunea arterială, sumar de urină, echografie). În perioada acestei spitalizări noi nu am decelat vreo complicaţie după tratamentul conservator.

CONCLUZII

Apreciem că tratamentul conservator are valoare reală în traumatismele renale, în cazurile bine alese din primele două grupe ale clasificării prezentate. El necesită, însă, supraveghere atentă şi continuă- clinică, imagistică şi de laborator, precum şi dispensarizare ulterioară pentru a surprinde precoce eventuala apariţie a unor complicaţii.

BIBLIOGRAFIE

1. Burghele Th., *Patologie chirurgicală*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1972, vol. II.
2. Buruiană M., Olteanu M., Ciurea A.V., Robănescu L., *Traumatologie pediatrică*, Ed. APP, Bucureşti, 1998, 263-272.
3. Fevre M., *Chirurgie infantile et orthopedie*, Ed. Flammarion, Paris, 1967.
4. Ţepeneu P., Boia E., *Elemente de diagnostic şi principii terapeutice în traumatologia pediatrică*, Ed. Popa's Art, Timişoara, 1995, 217-222.
5. Vereanu D., *Chirurgie infantilă (urgenţe)*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1973.
6. Zamfir T. et al., *Chirurgie viscerală, urologie şi ortopedie pediatrică*, Ed. Ştiinţifică, Bucureşti, 1996.

NOUTĂŢI

FACTORI DE RISC PENTRU NEFROPATIA CU IgA

Un grup de cercetători din Nagoia - Japonia a încercat să stabilească, printr-un studiu desfăşurat într-o regiune din centrul Japoniei, factorii de risc posibili pentu nefropatia cu IgA (IgAN). Lotul a fost compus din 94 pacienţi cu vârste de peste 20 ani la momentul diagnosticului şi la care s-a confirmat histologic IgAN, comparat cu un lot dublu ca număr, selectat randomizat din populaţia generală din aceeaşi arie de reşedinţă. Informaţiile cu privire la istoricul medical şi stilul de viaţă au fost obţinute prin chestionare completate de către pacient. Corelaţia între IgAN şi potenţialii factori de risc a fost evaluată prin calcularea raportului de şanse. Un istoric familial de nefrită cronică, susceptibilitatea pentru răcelile comune, preferinţa pentru mâncarea sărată, consumul frecvent de ouă crude şi o ingestie crescută de carbohidraţi, inclusiv orez, au fost semnificativ asociate cu cu un risc crescut pentru IgAN. Consumul de alcool, folosirea de supliment de vitamine antioxidante, consumul sporit de proteine, grăsimi, acizi graşi mononesaturaţi şi acizi graşi 3-n polinesaturaţi au avut într-o oarecare măsură un efect protectiv împotriva IgAN. Episoadele de amigdalită şi expunerea la solvenţi organici nu au fost găsiţi a se asocia cu un risc crescut în acest studiu. Autorii consideră că studiul oferă câteva repere pentru cauzele nefropatiei cu IgA. (Wakai K., Kawamura T., Matsuo S. et al., *Am. J. Kidney. Dis.*, 1999, 33, 783-746)

Mihaela Munteanu

ACŢIUNEA HORMONULUI NATRIURETIC ÎN ADENOAMELE SECRETANTE DE ALDOSTERON

Peptidele natriuretice (cardiac - tipul A - şi cerebral - tipul B) inhibă secreţia aldosteronului, bazală sau stimulată, atât *in vivo* cât şi *in vitro*. Peptidul natriuretic are 3 tipuri de receptori (PNr): tipul A (PNrA), cunoscut a fi receptorul biologic activ (cel care mediază activitatea celor două petide natriuretice), având drept al doilea mesager guanil-ciclaza, tipul C (PNrC), receptorul pentru clearance al peptidului natriuretic, care nu are guanil-ciclaza drept mediator şi despre care nu se ştie încă dacă este direct implicat în secreţia aldosteronică şi receptorul tip B (PNrB), cu activitate guanil-ciclazică, care cuplează un peptid paracrin similar cu peptidul natriuretic atrial, dar ale cărui efecte asupra aldosteronului sunt încă neclare. Celulele glomerularei suprarenaliene conţin un număr crescut de PNr. În hiperaldosteronismul primar, în pofida unui nivel circulant crescut al peptizilor natriuretici cardiac şi cerebral, capacitatea lor de a inhiba aldosteronul este mult scăzută. Studiile experimentale au demonstrat că, deşi expresia genelor care codează NPr este similară cu cea din suprarenalele normale, în majoritatea aldosteronoamelor numărul situsurilor de legare a peptidului natriuretic este considerabil mai scăzut decât în ţesutul normal din jur. Explicaţia acestei legări scăzute ar putea fi o mutaţie somatică sau un defect posttranscripţional, pentru elucidarea defectului fiind însă nevoie de studii ulterioare. (Sarzani R. et al., Natriuretic peptides receptors in human aldosterone-secreting adenomas, *J. Endocrinol. Invest.*, 1999, 22, 514-518)

Carmen Vulpoi

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2000 - vol. 104, nr. 1

SUPRAVEGHEREA ENDOSCOPICĂ A ESOFAGULUI BARRETT: PROTOCOL ŞI IMPLICAŢII

Danny De Looze*, Anca Trifan**
* Departamentul de Gastroenterologie, Spitalul Universitar Gent, Belgia
** Clinica II Medicală, Spitalul Universitar „Sf. Spiridon" Iaşi, Romania

ENDOSCOPIC SURVEILLANCE FOR BARRETT ESOPHAGUS: PROTOCOL AND MANAGEMENT (Abstract): The purpose of endoscopic surveillance in Barett's esophagus is to detect dysplasia and to diagnose carcinoma in an early, treatable stage. Prospective trials that study the efficacy of a surveillance program in reducing mortality from esophageal adenocarcinoma are lacking. Retrospective studies have shown a significantly better outcome in-patients with esophageal cancer that is detected during a surveillance program. Obviously, surveillance is only indicated for those patients fit enough to undergo esophagectomy if high-grade dysplasia (HGD) or malignancy is detected. There is no consensus upon what to do with HGD: some recommend esophagectomy when HGD is diagnosed, because an important proportion of these patients host an adenocarcinoma; others feel that histological proof of malignancy should be established before esophagectomy is proposed. Dysplasia is not a uniform process, causing sampling problems. Using a strict biopsy protocol is helpful to differentiate HGD from carcinoma, but contradictory results about this type of rigorous biopsy protocol have been published. Most groups propose four biopsy specimens, in a circular fashion, from every 2 cm of the Barrett-epithelium, with additional biopsies from any mucosal abnormality. Patients with long-segment Barrett's esophagus need endoscopic surveillance, even if they underwent antireflux surgery. At his moment there are not enough data to support a systematic surveillance of patients with short-segment's Barrett's esophagus. The following endoscopic strategy can be proposed. No dysplasia: surveillance every 2 years. Low-grade dysplasia: surveillance every year, in these cases it is recommended to repeat four-quadrant biopsies at 1 cm interval if numerous biopsies reveal dysplasia to detect foci of HGD/cancer. High-grade dysplasia: repeat immediately four-quadrant biopsies at 1-cm interval; if HGD is confirmed esophagectomy is advised to a patient with acceptable operative risk. Ablation therapy remains experimental. **Key words:** ENDOSCOPIC SURVEILLANCE, BARRET'S ESOPHAGUS, HIGH-GRADE DYSPLASIA

Esofagul Barrett este definit ca prezenţa epiteliului columnar specializat (prezenţa de celule caliciforme) în esofag, indiferent de extinderea sa (2). Esofagul Barrett este considerat o leziune precanceroasă, incidenţa anuală a adenocarcinomului la nivelul său variind între 1/48 şi 1/441 pacienţi pe an de urmărire (2). Mai clar enunţat, pacienţii cu esofag Barrett au un risc pentru adenocarcinom esofagian de 30-125 de ori mai mare comparativ cu populaţia generală. Se impune astfel prevenţia prin descoperirea precoce a leziunilor precanceroase. Factori fiziopatologici care fac un anumit esofag Barrett mai susceptibil decât altul în ceea ce priveşte transformarea malignă nu sunt identificaţi (17). Totuşi, un esofag Barrett care se întinde pe mai mult de 10 cm şi ulcerul Barrett la momentul diagnosticului sunt consideraţi a avea risc crescut de malignizare (29). Există studii care indică o regresie a epiteliului de tip Barrett după tratament pe termen lung cu supresori ai secreţiei acide gastrice sau chirurgie antireflux, dar nu există probe până în prezent că această regresie ar micşora riscul apariţiei adenocarcinomului esofagian (8,19). Terapia fotodinamică sau distrucţia cu laser a epiteliului de tip Barrett este considerată încă experimentală ; o undă de pesimism în legătură cu aceste posibilităţi a apărut în urma unor studii ce au demonstrat persistenţa metaplaziei de tip intestinal sub mucoasa reepitelizată (30). Astfel, se pare că în prezent singura metodă pe care o avem la îndemână este de a supraveghea endoscopic şi detecta pacienţii care sunt la risc crescut pentru a dezvolta adenocarcinom esofagian. Scopul supravegherii endoscopice este de a detecta precoce neoplazia în stadiu potenţial curabil. Şansa de vindecare în cancerul esofagian înseamnă esofagectomie. Trebuie avută în vedere aceasta când înrolăm bolnavii în protocolul endoscopic, ei trebuind să fie într-o stare generală destul de bună pentru a le putea indica esofagectomia la un moment dat în timpul perioadei de urmărire. Prin urmare, vârsta şi bolile asociate trebuie luate în considerare când un pacient este propus pentru supravegherea endoscopică.

MERITĂ EFORTUL DE A SUPRAVEGHEA ESOFAGUL BARRETT ?

Nu există până în prezent studii prospective pe scară largă care să indice fără dubiu că supravegherea endoscopică a esofagului Barrett scade mortalitatea cauzată de cancerul esofagian. Totuşi, există date indirecte provenite din studii retrospective asupra cancerului esofagian care au indicat că adenocarcinomul esofagian este diagnosticat în stadii mai precoce în cadrul programelor de supraveghere (25,26,31). Este demn de subliniat că diagnosticul precoce a fost asociat cu un procent de rezecabilitate mai ridicat şi supravieţuire la 5 ani superioară comparativ cu adenocarcinoamele esofagiene diagnosticate în afara programelor de supraveghere. Un studiu olandez care a urmărit 155 pacienţi cu esofag Barrett pentru o medie de 9,3 ani a concluzionat că numai 2,5% din pacienţii cu esofag Barrett au decedat din cauza adenocarcinomului esofagian (30). Acest studiu a confirmat rezultatele anterioare raportate de Spechler si Cameron (4, 22) în care se specifică că bolnavii cu esofag Barrett asociau boli cardiovasculare şi pulmonare care s-au constituit în cauza principală de deces. In ciuda acestor rezultate discutabile, supravegherea endoscopică este considerată : „motivată" şi „dezirabilă" de marea majoritate a asociaţiilor de gastroenterologi (2,7). Mai mult decit atât, este considerat lipsit de etică să refuzi admiterea într-un program de supraveghere endoscopică a unui pacient cu stare generală bună dar cu esofag Barrett pe motiv că lipsesc date certe provenite din studii prospective pe scară largă (care nici nu se vor putea efectua într-o manieră randomizată din cauza acestei probleme de ordin etic).

CARACTERISTICI ENDOSCOPICE ALE ESOFAGULUI BARRETT

Trei condiţii patologice esofagiene sunt considerate a fi leziuni precanceroase : segment lung Barrett, segment scurt Barrett şi metaplazia intestinală la nivelul cardiei. Nu există nici o dificultate în recunoaşterea segmentului lung de esofag Barrett. Prezenţa metaplaziei intestinale este însă o încercare pentru diagnosticul endoscopic şi trebuie căutată prin biopsiere riguroasă. Nu există caracteristici macroscopice care să sugereze prezenţa celulelor caliciforme (metaplazie intestinală) la nivelul mucoasei de tip Barrett. Biopsiile prelevate la întâmplare pot uneori pierde metaplazia intestinală dispusă focal. Coloraţiile vitale cu albastru de metilen sunt considerate fidele în colorarea selectivă a epiteliului columnar specializat şi identifică mai bine metaplazia intestinală decât biopsiile luate la întâmplare de la nivelul unui segment scurt sau lung de esofag Barrett (5). Coloraţiile vitale necesită un endoscopist cu experienţă care este specializat în interpretarea aspectului mucoasei după colorare ; trebuie avută în vedere necesitatea îndepărtării eventualului mucus printr-un agent mucolitic (acetilcisteina) deoarece acesta ar putea fixa colorantul (5).

Segmentul scurt de mucoasă de tip Barrett este definită ca prezenţa a unui segment < 3 cm de metaplazie intestinală în esofagul distal, deasupra joncţiunii eso-gastrice (23). Joncţiunea eso-gastrică este demarcaţia între esofagul tubular şi extremitatea proximală a pliurilor gastrice. Uneori este dificil de diferenţiat mucoasa de tip esofagian de cea de tip gastric, în special la cei cu hernii hiatale voluminoase. Biopsiile prelevate de la nivelul stomacului herniat vor fi interpretate de anatomopatolog ca „mucoasă de tip Barrett de tip joncţional sau fundic". Aspectul endoscopic de segment scurt de mucoasă Barrett este reprezentat de prelungiri scurte ca nişte limbi de mucoasă roz care se extind în mucoasa esofagiană mai palidă ori una sau mai multe arii ovalare mai mici de 2 cm de mucoasă de tip gastric roz-somon situate deasupra joncţiunii eso-gastrice (32). O deplasare cranială a liniei Z (joncţiunea scuamo-columnară) nu este considerată segment scurt de esofag Barrett (32). Intotdeauna este necesară confirmarea endoscopică. Se acceptă că riscul de degenerare malignă este mai mic la cei cu segment scurt de esofag Barrett dar nu trebuie eludat faptul că acest risc totuşi există (33).

A treia condiţie, metaplazia intestinală la nivelul cardiei, nu poate fi suspicionată endoscopic. In prezent nu există suficiente date pentru a susţine riscul transformării maligne a acestei condiţii (16).

ASPECTUL ENDOSCOPIC AL DISPLAZIEI PE MUCOASA DE TIP BARRETT

Scopul principal al endoscopiei în cazul bolnavilor cu esofag Barrett este identificarea displaziei. Din păcate, nu există un aspect macroscopic tipic pentru displazie la nivelul mucoasei de tip columnar. Protocoalele de biopsiere riguroase par a fi singura posibilitate de identificare. Câteva tehnici au fost încercate pentru a îmbunătăţi rezultatele biopsierii din care cea mai uzitată este coloraţia vitală cu albastru de metilen. Nu există însă suficiente date pentru a putea recomanda utilizarea acestei metode ca regulă generală (6). Metodele de detecţie a displaziei prin imunofluorescenţă utilizând acidul 5-aminolevulinic ori metodele de inducere a fluorescenţei prin laser par a fi promiţătoare dar nu există suficiente date pentru a le recomanda pe scară largă (18).

ASPECTUL ENDOSCOPIC AL ESOFAGULUI BARRETT ASOCIAT CU ADENOCARCINOM INTRAMUCOS

Cancerul intramucos (cancerul „*in situ*") poate să nu determine nici o modificare dar deseori un endoscopist atent poate descoperi leziuni macroscopice. Tytgat a identificat 3 tipuri de leziuni ce pot mima un cancer *in situ* : elevată, plată ori subdenivelată (26). Aceste leziuni pot arăta ca un ulcer Barrett inocent care însă trebuie suspicionat întotdeauna şi biopsiat cu mare atenţie. Dacă rezultatul biopsiei este negativ biopsii de control după 4 săptămâni de tratament cu inhibitori ai pompei de protoni trebuie indicate.

CINE NECESITĂ SUPRAVEGHERE ENDOSCOPICĂ ?

Nu există nici un dubiu că prezenţa la nivelul esofagului a metaplaziei intestinale reprezintă un risc pentru apariţia adenocarcinomului. Prin urmare, orice esofag cu mucoasă columnară ce conţine metaplazie intestinală specializată, indiferent de extindere (segment scurt sau lung de esofag Barrett) necesită supraveghere endoscopică (24). In cazul esofagului columnar fără metaplazie intestinală, supravegherea nu pare necesară. Totuşi, unii consideră că ar fi necesară supravegherea datorită erorilor ce pot surveni din cauza dispoziţiei focale a metaplaziei intestinale. Nu există până în prezent date care să susţină necesitatea considerării pentru intrarea în programe de supraveghere a celor cu metaplazie intestinală specializată la nivelul cardiei, exceptând poate cercetarea.

O altă categorie de bolnavi care nu trebuie uitaţi sunt cei care au fost trataţi chirurgical (fundoplicare). Dacă esofagul Barrett a fost diagnosticat înainte de operaţie, supravegherea endoscopică trebuie indicată deoarece chirurgia antireflux nu face să dispară riscul de degenerare malignă (8). De asemenea, bolnavii cu esofag Barrett care au urmat tratament ablativ trebuie să ramână în programele de supraveghere, rezultatele acestor tratamente fiind încă discutabile.

CUM SE POT ELIMINA ERORILE DE „SAMPLING" ?

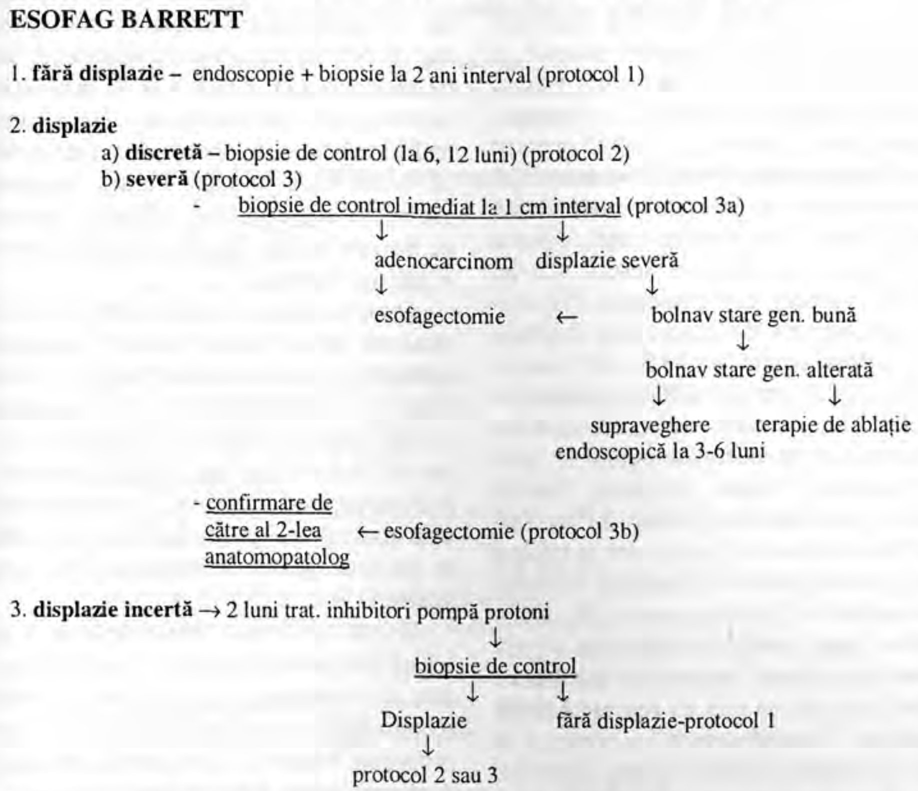
Displazia este deseori descoperită în mucoasa cu aspect obişnuit ceea ce face puţin probabil identificarea ei în condiţii de biopsiere întâmplătoare sau din leziuni macroscopice. Prin urmare utilizarea unui protocol strict ar părea logică. Deşi nu există studii care să compare diferite protocoluri de biopsiere, marea majoritate a endoscopiştilor agreează biopsierea din fiecare cadran, la fiecare 2 cm, începând de la JGE pe toata lungimea mucoasei Barrett până la extremitatea cranială. In condiţiile esofagului Barrett-segment scurt, biopsierea se efectuează în fiecare din cele 4 cadrane, pe fiecare cm. In plus, trebuie prelevate biopsii din orice leziune suplimentară macroscopică.

GHID DE SUPRAVEGHERE ENDOSCOPICĂ

Nu există studii comparative care să încerce să identifice intervalul ideal pentru efectuarea endoscopiei în esofagul Barrett. Normele propuse de experţi sunt bazate pe ipoteza că există o secvenţă cronologică de la metaplazie la displazie la cancer. Durata acestei secvenţe este necunoscută; un studiu efectuat de Katz et al. aduce câteva dovezi că intervalul de timp necesar de evoluţie de la metaplazie la cancer este de cel puţin 2 ani şi de la displazie discretă la cancer de cel puţin 1 an (14). Detecţia displaziei şi evaluarea severităţii este scopul principal al programelor de supraveghere. Câteva dificultăţi trebuie luate în consideraţie: erorile de „sampling" care pot fi diminuate prin respectarea unui protocol strict de biopsiere; biopsiile să conţină suficient material prin eventuala folosire a unor sonde cu angulaţie, largi (jumbo); modificări inflamatorii cauzate de reflux pot mima displazia iar diferenţele dintre displazia discretă şi severă pot varia între patologişti.

In tabelul nr. 1 este reprezentat un ghid pentru supraveghere endoscopică care reuneşte opiniile prezentate la o conferinţă de consens de Tytgat şi Robaszkiewicz (2,21, 28). Supravegherea este indicată la pacienţii aflaţi într-o stare de sănătate corespunzătoare care să permită oricând pe parcursul urmăririi esofagectomia dacă displazia severă sau adenocarcinomul a fost identificat. Starea generală a bolnavilor este mai importantă decât vârsta care nu este considerat criteriu de excludere pentru intrarea într-un program de urmărire. Dacă nu se identifică nici o zonă de displazie după biopsierea corectă a mucoasei de tip Barrett se recomandă o endoscopie şi biopsiere de control la 2 ani. Acest interval este sugerat de studiu susmenţionat efectuat de Katz (14). Dacă anatomopatologul nu poate pune un diagnostic cert de displazie se recomandă repetarea endoscopiei şi biopsierii după 2 luni de tratament cu inhibitori de pompă de protoni (modificările inflamatorii determinate de reflux dispar în acest interval uşurând diagnosticul histologic). Dacă dispalzia este confirmată, bolnavul va intra în program riguros de supraveghere endoscopică. Tipul de supraveghere este determinat de protocolul anatomopatologic: displazie severă sau discretă. In condiţiile identificării numai displaziei discrete experţii francezi şi canadieni recomandă repetarea biopsiilor de control la 6-12 luni.

TABEL I
Ghid de supraveghere endoscopică a esofagului Barrett


ESOFAG BARRETT
1. fără displazie – endoscopie + biopsie la 2 ani interval (protocol 1)
2. displazie
a) discretă – biopsie de control (la 6, 12 luni) (protocol 2)
b) severă (protocol 3)
- biopsie de control imediat la 1 cm interval (protocol 3a)
adenocarcinom
displazie severă
esofagectomie
bolnav stare gen. bună
bolnav stare gen. alterată
supraveghere endoscopică la 3-6 luni
terapie de ablaţie
- confirmare de către al 2-lea anatomopatolog
esofagectomie (protocol 3b)
3. displazie incertă → 2 luni trat. inhibitori pompă protoni
biopsie de control
Displazie
fără displazie-protocol 1
protocol 2 sau 3

Tytgat recomandă rebiopsierea imediată la interval de 1cm pentru a putea identifica eventualele arii de displazie severă ce au fost scăpate de prima biopsiere. In special, dacă există şi leziuni macroscopice (ulcere) biopsiile de control sunt obligatorii. A fost demonstrat că displazia discretă poate dispărea după supresia secreţiei acide gastrice (14). In studiul citat numai 13% din pacienţii cu displazie discretă au prezentat evoluţia acesteia spre displazie severă sau/şi cancer (14). Experţii canadieni decid în condiţia identificării displaziei severe reconfirmarea imediată de un alt anatomopatolog, condiţie în care se recomandă esofagectomie sau terapie de ablaţie (1). Europenii opiniază pentru rebiopsiere la 1cm interval pentru confirmarea displaziei severe şi eventualelor arii de cancer(21, 28). Diferenţierea clară între displazie severă şi cancer este esenţială, având în vedere că „esofagectomia profilactica" este însoţită de mare morbiditate şi mortalitate şi este urmată de scăderea calităţii vieţii în cazul unui pacient care la momentul indicaţiei suferea de o afecţiune benignă. Problema dificilă constă în faptul că există o mare nesiguranţă în ceea ce priveşte recunoaşterea adecvată a cancerului. In piesele operatorii obţinute de la bolnavii la care indicaţia esofagectomiei a fost displazia severă s-au descoperit în 25-67% din cazuri zone de cancer neidentificate preoperator(31,34). Pe de altă parte există studii care demonstrează că pe perioade de urmărire de peste 4ani nu s-a identificat evoluţia de la displazie severă la cancer (9, 13, 15), atrăgând astfel atenţia că ar trebui să fim mai ponderaţi în recomandarea esofagectomiei profilactice.

Levine et al. a propus un protocol foarte riguros de biopsiere în încercarea de a identifica cu mai mare acurateţe displazia severă şi în special cancerul: biopsii în fiecare din cele 4 cadrane, pe fiecare 1-2cm, pe toată lungimea esofagului columnar, utilizarea unui forceps „jumbo" pentru obţinerea unui material suficient, examinări histologice riguroase (secţiuni seriale, dublă citire de către 2 anatomopatologi), control prompt în caz de displazie severă. Cu un astfel de protocol corectitudinea diagnosticului preoperator de cancer sau displazie severă a fost corect în 93% din cazuri. Limitele acestui protocol testat în condiţii de cercetare sunt dictate de corectitudinea endoscopistului şi histopatologului în condiţiile practicii clinice obişnuite. Datele optimiste raportate de Levine nu au fost reconfirmate de un alt grup care a utilizat acelaşi protocol şi care a înregistrat rezultate fals negative în 33% din cazuri (10). Diferenţierea între cancer şi displazie severă rămâne o problemă incomplet rezolvată; markeri biologici ca p53 nu reuşesc această diferenţiere. Ecoendoscopia nu reuşeşte să aducă un progres în diferenţierea displaziei severe de cancer intramucos (11, 35).

In prezent, esofagectomia este indicată în condiţia în care displazia severă a fost confirmată de doi anatomopatologi, în special dacă pacientul este tânar şi dacă există şi leziuni macroscopice. In studii experimentale se poate opta la terapia de ablaţie. In cazul pacienţilor bătrâni sau cu afecţiuni asociate serioase se poate risca neindicându-se esofagectomia ci control la 3-6 luni; dacă la recontrol se identifică arii de cancer esofagectomia nu se mai amână. Pacienţii care nu au o stare de sănătate corespunzătoare pentru a putea fi operaţi pot fi înrolaţi pentru tratament de ablaţie când displazie severă sau cancer *in situ* a fost identificat.

GÂNDURI CRITICE

Studiile necroptice au indicat o incidenţă a esofagului Barrett de 0,3-1% din populaţia generală (3). Aceasta înseamnă că pentru fiecare bolnav cunoscut şi înrolat în programe de supraveghere există 20 nediagnosticaţi şi necontrolaţi. Pentru segmentul scurt de esofag Barrett cifrele sunt şi mai mari în favoarea celor nerecunoscuţi. Dacă suntem realişti trebuie sa recunoaştem că dacă credem că facem ceva în lupta contra cancerului esofagian supraveghind bolnavii cunoscuţi cu Barrett ne cam înşelăm; luptăm doar cu vârful icebergului.

O problemă pe care inevitabil o vom întâlni în lupta noastră contra cancerului esofagian este lipsa de complianţă a bolnavilor: esofagul Barrett este oligosimptomatic şi este puţin probabil că bolnavii vor fi foarte încântaţi de un program riguros de endoscopiere şi biopsiere. Un studiu italian confirmă că mai puţin de 50% din bolnavi se prezintă pentru a doua şi a treia endoscopie (12).

O altă problemă poate apărea şi este legată de gastroenterologi: oare ei vor fi atât de complianţi şi vor urma întrutotul recomandările comunităţii stiinţifice şi vor programa bolnavii la endoscopii repetate şi oare vor urma protocoalele riguroase de biopsiere? Datele dintr-un studiu efectuat în Anglia sunt la prima vedere optimiste, 90% dintre endoscopişti considerând că merită să efectuezi supravegherea esofagului Barrett (1). Din păcate însă numai 35% dintre ei procedează în a lua biopsii şi le fac întâmplător, oprind protocolul de urmărire la 60-80 ani. In tabelul nr. II sunt prezentate datele provenite dintr-un chestionar la care au răspuns 27 gastroenterologi belgieni şi 22 români. A existat o unanimitate de păreri atât între gastroenterologii belgieni cât şi cei români în ceea ce priveşte esofagul Barrett-segment lung care necesită supraveghere endoscopică. În ceea ce priveşte necesitatea supravegherii esofagului Barrett segment scurt a existat o divergenţă între opiniile belgienilor şi românilor, marea majoritate a primilor (70%) neconsiderând-o indicată în timp ce ceilalţi în majoritate au indicat-o. Limitarea în funcţie de vârstă a supravegherii este privită diferit de belgieni şi români, un procent mai mare dintre români nepunând barieră de vârstă pentru supraveghere. Intervalul de timp la care trebuie făcută supravegherea este considerat de marea majoritate a fi de 1 an. Biopsiile sunt prelevate de marea majoritate a belgienilor la întâmplare şi destul de riguros de endoscopiştii români. In caz de displazie severă marea majoritate din ambele grupuri procedează la control endoscopic imediat sau la 3 luni, o minoritate opiniind pentru esofagectomie imediată. Diferenţele de opinii dintre belgieni şi români, care la prima vedere ar crea impresia unei rigurozităţi mai mari a acestora din urmă se datorează în mare parte incidenţei mult mai mici a acestei afecţiuni în populatia românească; boala fiind rară supravegherea ei nu creează probleme de mare anvengură.

TABEL II

Atitudinea gastroenterologilor belgieni şi români faţă de supravegherea endoscopică a esofagului Barrett

Număr **belgieni** (B) -33; rata de răspuns 27/33 (82%)
români (R) - 22; rata de răspuns 22/22 (100%)

Este necesară supravegherea endoscopică a esofagului Barrett segment lung?
B Da - 27/27 (100%)
R Da - 22/22 (100%)
Există o limită de vârstă?
70 ani - B 6 (22%); R 6 (27,2%)
80 ani - B 10 (37%); R 2 (9,5%)
fără limită 11 (41%); R 14 (63,6%)
Interval ideal pentru supraveghere?
6 luni - 1 B (4,5%); 10 R (45,4%)
12 luni - 25 (92%); 11 R (50%)
24 luni - 1 B (4%); 1 R (4,5%)
Protocol biopsiere
4/fiecare cadran, la fiecare 2 cm - 9 B (33%); 16 R (72,7%)
la întâmplare - 15 B (55%); 1 R (4,5%)
din leziuni macroscopice - 3 B (12%); 4 R (18,8%)
Strategia pentru situaţia „displaziei severe"
Endoscopie de control + biopsie-imediat - 9 B (33%); 16 R (72,7%)
- la 3 luni - 10 B (37%); 2 R (9%)
- la 6 luni - 2 B (7,5%); 3 R (13,6%)
Esofagectomie imediată - 2 B (7,5%); 1 R (4,5%)
Ecoendoscopie - 4 B (15%); 0 R (0%)

Esofagul Barrett segment scurt necesită supraveghere?
Da - 8 B (30%); 19 R (86,4%)
Nu - 19 B (70%); 3 R (13,6%)

La sfârşitul secolului XX este de „bon ton" să fie luat în calcul costul unui protocol endoscopic de supraveghere pentru esofagul Barrett. Un studiu efectuat de Provenzale (20) care a estimat durata de viaţă a unui grup de 10000 bolnavi de 55 ani cu esofag Barrett fără displazie la debutul supravegherii a demonstrat că din punctul de vedere al costului şi eficienţei intervalul de timp optim pentru supraveghere ar fi 5 ani.

CONCLUZII

Comunitatea de gastroenterologi a ajuns la un oarecare consens în ceea ce priveşte supravegherea esofagului Barrett. Este însă foarte probabil că viitoarele decenii vor aduce schimbări datorate unor tehnici noi de detecţie a displaziei (markeri biochimici, „flow cytometry", tehnici de fluorescenta), metode ablative noi, schimbarea unor principii de etică în faţa condiţiilor premaligne, şi poate schimbarea politicii de sănătate publică care va prelua programele de prevenţie a cancerului esofagian.

BIBLIOGRAFIE

1. Ackroyd R., Wakefield S., Williams J., Stoddard C., Reed M., Surveillance of Barrett's esophagus : a need for guidelines ? *Dis Esophagus* 1997, 10, 185-189.
2. Beck I., Champion M., Lemire S., Thomson A., The second Canadian Consensus conference on the management of patients with gastroesophageal reflux disease, *Can J Gastroenterol* 1997, 11, 7B-20B.
3. Cameron A., Zinsmeister A., Ballard D., Carney J., Prevalence of columnar-lined (Barrett's) esophagus. Comparison of population-based clinical and autopsy findings, *Gastroenterology*, 1990, 99, 918-922.
4. Cameron A., Ott B., Payne W., The incidence of adenocarcinoma in columnar-lined (Barrett's) esophagus, *N. Engl. J. Med.*, 1985, 313, 857-859.
5. Canto M., Setrakian S., Petras R., Blades E., Chak A., Sivak M., Methylene blue selectively stains intestinal metaplasia in Barrett's esophagus, *Gastrointest Endosc.*, 1996, 44, 1-7.
6. Canto M., Vital staining and Barrett's esophagus, *Gastrointest Endosc.*, 1999, 49, S12-S16.
7. Conférence de consensus franco-bélge. Reflux gastro-esophagien de l'adulte, *Gastroentérol. Clin. Biol.*, 1999, 23, S1-S320.
8. Csendes A., Braghetto I., Burdiles P., Puente G., Korn O., Diaz J., Maluenda F., Long-term results of classic antireflux surgery in 152 patients with Barrett's esophagus : clinical, radiologic, endoscopic, manometric and acid reflux test analysis before and late after operation, *Surgery*, 1998, 126, 645-657.
9. De Baecque C., Potet F., Molas G., Flejou J., Barbier P., Martignon C., Superficial adenocarcinoma of the esophagus arising in Barrett's mucosa with dysplasia : a clinicopathological study of 12 patients, *Histopathology*, 1990, 16, 213-220.
10. Falk G., Rice T., Goldblum J., Richter J., Jumbo biopsy forceps protocol still misses unsuspected cancer in Barrett's esophagus with high-grade dysplasia, *Gastrointest endoscopy*, 1999, 49, 170-176.
11. Falk G., Catalano M., Sivak M., Rice T., Van Dam J., Endosonography in the evaluation of patients with Barrett's esophagus and high-grade dysplasia, *Gastrointest Endoscopy* 1994, 40, 207-212.
12. Ferraris R., Bonelli L., Conro M., Fracchia M., Lapertosa G., Aste H., Incidence of Barrett's adenocarcinoma in an Italian population : an endoscopic surveillance program, *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 1997, 9, 881-885.
13. Hameeteman W., Tytgat G., Houthoff H., Van Tweel J., Barrett's esophagus : development of dysplasia and adenocarcinoma. *Gastroenterology*, 1989, 96, 1249-1256.
14. Katz D., Rothstein R., Schned A., Dunn J., Seaver K., Antonioli D., The development of dysplasia and adenocarcinoma during endoscopic surveillance of Barrett's esophagus, *Am. J. Gastroenterol.*, 1998, 93, 536-541.
15. Levine D., Haggitt R., Blount P., Rabinovitch P., Rush V., Reid B., An endoscopic biopsy protocol can differentiate high-grade dysplasia from early adenocarcinoma in Barrett's esophagus, *Gastroenterology*, 1993, 105, 40-50.

16. Morales T., Bhattacharyya A., Johnson C., Sampliner R., Is Barrett' esophagus associated with intestinal metaplasia of the gastric cardia ?, *Am. J. Gastroenterol.*, 1997, 92, 1818-1822.
17. Niemantsverdriet E., Timmer R., Breumelhof R., Smout A., The roles of excessive gastro-esophageal reflux, disordered esophageal motility and decreased mucosal sensitivity in the pathogenesis of Barrett's esophagus, *Eur. J. Gastroenterol. Hepatology*, 1997, 9, 515-519.
18. Panjehpour M., Overholt B., Vo-Dinh T., Haggitt R., Edwards D., Buckley F., Endoscopic fluorescence detection of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus, *Gastroenterology*, 1996, 111, 93-101.
19. Peters F., Ganesh S., Kuipers E., Sluiter W., Klinkenberg-Knol E., Lamers C., Kleibeuker J., Endoscopic regression of Barrett's esophagus during omeprazole treatment ; a randomized double blind study, *Gut*, 1999, 45, 489-494.
20. Provenzale D., Schmitt C., Wong J., Barrett's esophagus : a new look at surveillance based on emerging estimates of cancer risk, *Am. J. Gastroenterol.*, 1999, 94, 2043-2053.
21. Robaszkiewicz M., Endobrachyoesophage : situation actuelle du risque et politique de surveillance, *Presse Med.*, 1994, 23, 1846-1848.
22. Spechler S., Robbins A., Rubins H., Vincent M., Heeren T., Doos W., Adenocarcinoma and Barrett's esophagus. An overrated risk ?, *Gastroenterology*, 1984, 87, 927-933.
23. Spechler J., Zeroogian J., Antonioli D., Wang H., Goyal R., Prevalence of metaplasia at the gastro-esophageal junction, *Lancet*, 1994, 344, 1533-1536.
24. Spechler J., Goyal R., The columnar-lined esophagus, intestinal metaplasia and Norman Barrett. *Gastroenterology*, 1996, 110, 614-621.
25. Streitz J., Andrews C., Ellis H., Endoscopic surveillance of Barrett's esophagus. Does it help ?, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1993, 105, 383-388.
26. Thomas P., Doddoli C., Lienne P., Morati N., Thirion X., Garbe L., Giudicelli R., Fuentes P., Changing patterns and surgical results in adenocarcinoma of the esophagus, *Brit. J. Surgery*, 1997, 84, 119-125.
27. Tytgat G., Endoscopic features of the columnar-lined esophagus. *Gastroenterological Clinics of North America*, 1997, 26, 507-515.
28. Tytgat G., Does endoscopic surveillance in esophageal columnar metaplasia (Barrett's esophagus) have any real value ?, *Endoscopy*, 1995, 27, 19-26.
29. Van der Burgh A., Dees J., Hop W., Van Blankenstein M., Esophageal cancer is an uncommon cause of death in patients with Barrett's esophagus, *Gut*, 1996, 39, 5-8.
30. Van Laethem J., Cremer M., Peny M., Delhaye M., Devière J., Eradication of Barrett's mucosa with argon plasma coagulation and acid suppression : immediate and mid term results, *Gut*, 1998, 43, 747-751.
31. Van Sandick J., Van Lanschot J., Kuiken B., Tytgat G., Offerhaus G., Obertop H., Impact of endoscopic biopsy surveillance of Barrett's esophagus on pathological stage and clinical outcome of Barrett's carcinoma, *Gut*, 1998, 43, 216-222.
32. Weston A., Krmpotich P., Makdisi W., Cherian R., Dixon A., McGregor D., Banerjee S., Short segment Barrett's esophagus : clinical and histological features, associated endoscopic findings and association with gastric intestinal metaplasia, *Am. J. Gastroenterol.*, 1996, 91, 981-986.
33. Weston A., Krmpotich P., Cherian R., Dixon A., Topalosvki M., Prospective long-term endoscopic and histological follow-up of short segment Barrett's esophagus : comparison with traditional long segment Barrett's esophagus, *Am. J. Gastroenterol.*, 1997, 92, 407
34. Wright T., High-grade dysplasia in Barrett's esophagus, *Brit. J. Surgery*, 1997, 84, 760-766.
35. Yoshikane H., Tsukamoto Y., Niwa Y. et al., Superficial esophageal carcinoma : evaluation by endoscopic ultrasonography, *Am. J. Gastroenterol.*, 1994, 89, 702-707.

NOUTĂŢI

SCĂDEREA INCIDENŢEI CANCERULUI RECTAL COMPARATIV CU NEOPLASMUL GASTRIC ŞI DE COLON ÎN POPULAŢIA CRONIC IMUNOSUPRESATĂ

Incidenţa cancerului gastric, de colon şi respectiv rect a fost analizată în studii de cohortă la pacienţii cronic imunosuprimaţi după transplante cardiace sau renale. Perioada de urmărire medie a fost de 7 ani. Nu a fost observată nici o modificare în incidenţa cancerului gastric. Incidenţa cancerului de colon a crescut moderat, ceea ce sugerează rolul protector al sistemului imun la acest nivel. În mod semnificativ a scăzut incidenţa cancerului rectal (15 cazuri observate ; 41,5 cazuri aşteptate). Scăderea este mai accentuată la bărbaţii şi femeile imunosupresaţi cu transplant cardiac. Este posibilă o promoţie imună a cancerelor rectale apărute ca răspuns al ţesutului limfoid asociat tubului digestiv la diverşi carcinogeni. Această descoperire neaşteptată atrage atenţia asupra funcţiei imune diferite a ţesutului limfoid digestiv la diferite nivele : stomac, colon, rect. Deocamdată se poate sugera un caracter protector al imunosupravegherii la nivelul colonului şi o promoţie imună a cancerelor rectale. (Stewart T., Henderson R., Grayson Helen, Opelz G., Reduced Incidence of Rectal Cancer, Compared to Gastric and Colonic Cancer in a Population of 73.076 Man and Women Chronically Immunosupressed, Clinical Cancer Research, 1997, 3, 51-55).

Elena Muşat

SE DESCIFREAZĂ ORIGINEA LIMFOAMELOR GASTRICE PRIMARE ?

Clasificarea limfoamelor gastrice primare cu celule T (LGTP) este mai puţin lămurită din cauza rarităţii acestor tumori. Majoritatea studiilor se referă la limfoamele T ganglionare şi, mai recent, la cele ale intestinului subţire cu origine în limfocitele T intraepiteliale (LIE). Aceste cazuri sunt de obicei în legătură cu zonele endemice pentru infecţia cu HTL V1. Autorii studiului descriu două cazuri de LGPT, ambele de sex masculin, de 56 ani şi respectiv 41 ani. În primul caz s-au întâlnit două tumori : una localizată în antru, pe marea curbură, ulcerată, cu diametru de 60 mm, iar o a doua situată în vecinătate, submucoasă, cu diametru de 10 mm. Al doilea caz a prezentat o formaţiune polipoidă între cardie şi corpul gastric, de 46/6 mm. Microscopic, ambele cazuri prezentau aceleaşi caractere citologice cu marcat limfotropism epitelial. Imunohistochimic s-a stabilit originea celulelor tumorale în limfocitul T intraepitelial (CD3+, CD4+, CD8-/+ , sau +/- şi CD103+). De subliniat faptul că datele din literatură în legătură cu LGPT nu sunt încă în concordanţă, ceea ce se explică fie prin aspectul heterogen al LGPT în legătură cu celula de origine, fie prin faptul că aceste tumori au aspecte fenotipice diferite în diverse regiuni ale lumii. (Schmitt H.T., Graff A., Daum S., Anagnostopoulos I. et al., *Histopatology*, 1999, 34, 9-15).

Doina Mihăilă

CAZURI CLINICE

COLECŢIE LICHIDIANĂ ENDOMETRIALĂ POSTMENOPAUZALĂ ASOCIATĂ NEOPLASMULUI DE COL UTERIN (CAZ CLINIC)

Ana Cristina Anton*, Demetra Socolov*, Eugenia Viţelaru*, Daniela Scripcaru*, D. Negru, J. Ciobotaru***
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr. T. Popa”, Iaşi
Facultatea de Medicină
* Clinica a II-a Obstetrică-Ginecologie
** Clinica Radiologică

POSTMENOPAUSAL ENDOMETRIAL FLUID COLLECTION IN THE ADVANCED CERVICAL CANCER (Abstract) : The authors report a rare case of the postmenopausal endometrial giant fluid collection in the advanced stage of the cervical cancer treated by radiotherapy alone, two years ago. Subtotal hysterectomy with the only aim of reducing the tumor volume was performed. From the poor references about this topic the important issue is not the fluid itself, but the endometrial activity and pathology. **Key words** : POSTMENOPAUSAL ENDOMETRIAL FLUID COLLECTION, CERVICAL STENOSIS, INDICATOR OF MALIGNANCY.

INTRODUCERE

În literatura de specialitate, în ultimii 20 ani, au apărut câteva studii asupra unor cazuri, destul de rar întâlnite în practică, de colecţii lichidiene endometriale survenite în postmenopauză. În funcţie de grosimea mucoasei uterine, sub 3 mm este apreciată ultrasonografic lipsa de activitate a acesteia, iar dacă endometrul are peste 3 mm, poate deveni un semn de malignitate. În 1982, Breckenridge şi colab. au constatat la majoritatea cazurilor raportate evoluţia proceselor neoplazice de corp sau de col uterin. Pe un număr mai mic de cazuri, în 1986, McCarthy şi colab. au găsit frecvenţa mai mare a proceselor benigne asociate colecţiilor endometriale. Goldstein, în 1991, studiind un număr mai mare de cazuri (30) afirmă că fluidele colectate în uter la femei în postmenopauză ar reprezenta transudate asociate cu stenoza cervicală.

Cazul prezentat de noi este cel al unei bolnave diagnosticate cu neoplasm de col stadiul IIb, la vârsta de 61 ani (după 7 ani de la menopauză) şi căreia i s-a recomandat brachiterapie (efectuată la Institutul Oncologic din Chişinău). După 2 ani, se instalează progresiv un sindrom de compresiune abdominală, însoţit de mărirea de volum a abdomenului şi semne de insuficienţă cardio-respiratorie, pentru care se adresează serviciului nostru.

PREZENTAREA CAZULUI

T.M. 63 ani, din mediul urban se internează în urgenţă, la 10 septembrie 1996 cu edeme la membrele inferioare, jenă respiratorie, cianoză, dispnee, hipertensiune arterială 180/90 mmHg, tranzit intestinal încetinit, micţiuni fiziologice.

Examenul vaginal cu valvele : mucoasă vaginală palidă, col atrofiat, înglobat în domul vaginal, mucoasă palidă, orificiul extern al colului închis, secreţie vaginală redusă.

Examenul vaginal digital : bloc neoplazic pelvin, care se continuă abdominal median cu o formaţiune tumorală ce depăşeşte ombilicul, având contur precis, neted, renitentă, mobilizabilă limitat, nedureroasă şi de dimensiuni aprox. 26/20 cm.

Ecografia evidenţiază uter de dimensiunile sus menţionate, cu conţinut lichidian.

CT confirmă existenţa uterului cu pereţi foarte subţiri şi conţinut lichidian. (Fig. 1)

La investigaţiile paraclinice se constată anemie uşoară, VSH=80/110 mm, coagulogramă de sindrom tromboflebitic paraneoplazic, glicemie, creatininemie în limite normale.

Examenul cardiologic completează pregătirea preoperatorie cu recomandările de specialitate.

Intervenţia chirurgicală practicată în scop paleativ pe 27.IX.1996 este urmată de evoluţie favorabilă, stare care s-a menţinut şi la controalele efectuate la 2 luni şi 1 an după operaţie.

Intraoperator, a impresionat volumul mare al uterului (aspect de sarcină : luna a VI-a), peretele uterin fiind foarte subţire, iar mucoasa atrofică. Lichidul din interiorul cavităţii uterine era de culoare citrin intensă, în cantitate de aproximativ 2 l. La nivelul istmului, procesul neoplazic era evident invadant, parametrele fiind blocate.

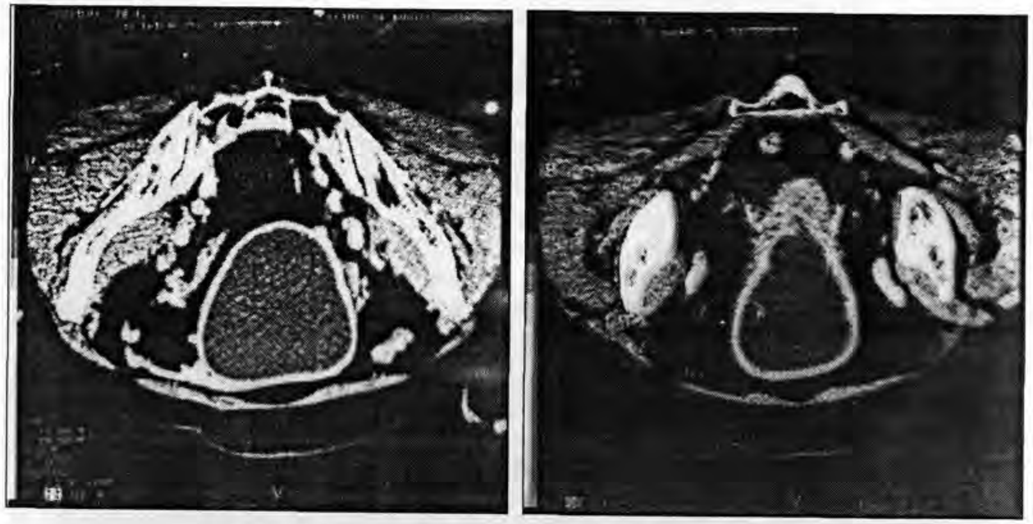


Fig. 1. CT pelvină – uter cu pereţi subţiri şi conţinut lichidian

DISCUŢII

În literatura românească de specialitate nu am găsit materiale care să comunice astfel de cazuri. Articolele din revistele de specialitate de circulaţie internaţională au fost în număr de 6, ultima publicaţie fiind din 1994, iar prima din 1982. Cazuistica comunicată este foarte săracă, sub 100 cazuri în total. Etiologia acestei afecţiuni postmenopauzale poate fi atât malignă, cât şi benignă, simple stenoze cervicale asociate cu endometru normal/atrofic. După Breckenridge (1982), 94% dintre ele se asociază cu cancer ovarian, tubar, intestinal sau cervical uterin. Cele mai recente cazuri de colecţii lichidiene endometriale postmenopauzale prezentate de Carlson (1991), dar mai ales de Goldstein (1994), pledează pentru natura benignă a acestei afecţiuni.

După originea pe care o au, manifestările clinice sunt diferite : de la descoperirea întâmplătoare la examenul ecografic cu sondă vaginală a formelor mute clinic şi până la manifestări de tipul sângerărilor uterine, durerilor pelviabdominale, subocluzii sau fenomene de compresiune. Subliniem faptul că în nici o altă raportare nu am întâlnit semnalate dimensiuni prea mari ale uterului cu conţinut lichidian, cazul nostru fiind într-adevăr de dimensiuni impresionabile, ceea ce a indus şi manifestările clinice mai zgomotoase.

Examenul anatomopatologic al uterului extirpat a evidenţiat carcinom epidermoid nekeratinizat, invaziv în miometru (insule tumorale intramiometriale) şi emboli tumorali în vasele limfatice (Fig. 2 şi 3).

Investigaţiile care pot completa diagnosticul în colecţiile lichidiene endometriale postmenopauzale sunt chiuretajul biopsic seriat şi histeroscopia. Endometrul inactiv, indemn, are dimensiuni sub 3 mm grosime şi se întâlneşte în stenozele cervicale benigne.

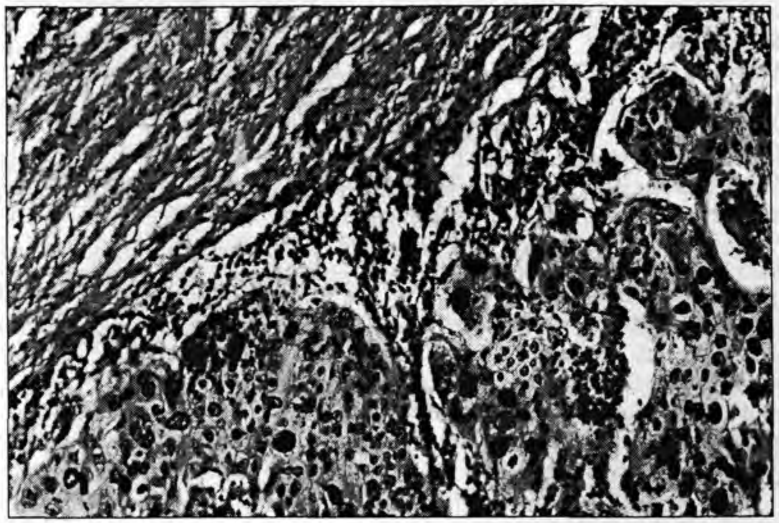


Fig. 2. Carcinom epidermoid nekeratinizat, invaziv în miometru ; insule tumorale în miometru, stromă reacţie limfocitară, atipii celulare marcate (HEx20)

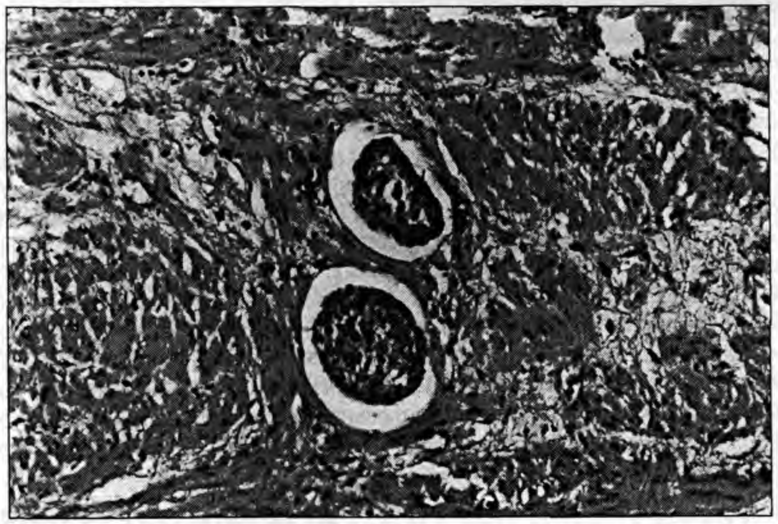


Fig. 3. Emboli tumorali în vasele limfatice

CONCLUZII

Cazul prezentat a impresionat prin volumul mare al uterului (cât o sarcină de luna a VI-a) şi simptomatologia care a impus o atitudine chirugicală paleativă.

Etiologia la cazul nostru a fost malignă, carcinom scuamos nekeratinizat.

Cu siguranţă, ecografia lărgită practicată în postmenopauză va descoperi în viitor mai multe cazuri atât de origine benignă, cât şi malignă.

BIBLIOGRAFIE

1. Breckenridge J.W., Kurta A., Ritchie W., Macht E., Postmenopausal uterine fluid collection: Indicator of carcinoma, *AJR*, 1982, 139, 529-34.
2. McCarthy K.A., Hall D.A., Kopans D.B., Swann C.A., Postmenopausal endometrial fluid collections: Always an indicator of malignancy?, *J. Ultrasound. Med.*, 1986, 5, 647-9.
3. Goldstein S.R., Incorporating endovaginal ultrasonography into the overall gynecologic examination, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1990, 162, 625-32.
4. Goldstein S.R., Endovaginal ultrasound. 2nd ed. New York, John Wiley & Sons, 1991, 206-7.
5. Goldstein S.R., Postmenopausal endometrial fluid collections revisited: look at the doughnut rather than the hole, *Obstet. Gynecol.*, 1994, 83, 738-40.
6. Carlson J.A., Arger P., Thompson S., Carlson E., Clinical and pathologic correlation of endometrial cavity fluid detected by ultrasound in the postmenopausal patient, *Obstet. Gynecol.*, 1991, 77, 119-23.

NOUTATE

MOARTEA CELULARĂ EXCITOTOXICĂ

Scăderea masei celulare neuronale odată cu vârsta este un proces condus de două căi de moarte: apoptoză şi necroză. Pentru neuroni, necroza este considerată o moarte celulară accidentală la care neuronii nu participă activ. Apoptoza poate fi considerată un suicid, iar pentru neuroni ea este o reacţie atât la scăderea factorilor de creştere cât şi la expunerea excesivă la aminoacizi neurotransmiţători stimulatori. Moartea celulară excitotoxică este un tip de moarte celulară caracteristic celulelor dotate cu potenţial de repaus şi de acţiune, determinată de excitarea celulară de durată sau de intensitate mare. Se produce ca urmare a stimulării suprafiziologice a unor subtipuri de receptori pentru acidul glutamic precum NMDA. Aceşti receptori ionotropi acţionează în calitate de canale de calciu ligand-dependente care, prin activare prelungită, determină creşterea intracelulară a calciului în suficientă măsură pentru a declanşa cascada de evenimente ce conduce la apoptoză. Ţintele potenţiale ale Ca^{2+} sunt kinaze, fosfataze, proteaze, fosfolipaze, NOS şi mitocondriile. Dacă până acum se considera că dereglarea homeostaziei metabolice celulare conduce la moartea prin necroză sau liză, s-a demonstrat că apoptoza este un mecanism de moarte care intervine în agresiuni care permit celulei să susţină pentru o vreme funcţiile mitocondriale şi producerea de ATP. Situaţia corespunde suprastimulării neuronale. Moartea celulară excitotoxică are deci caracterele morfologice ale apoptozei fiind o explicaţie pentru rarefacţia neuronală asociată cu diferite afecţiuni legate de procesul de senescenţă. (Leist M., Nicotera P., *Experimental Cell Research*, 1998, 239, 183-201).

Tiberiu Mustaţă

RADICAL VAGINAL HYSTERECTOMY WITH LAPAROSCOPIC PELVIC LYMPHADENECTOMY (COELIO-SCHAUTA) A TWO - CASES REPORT

D. Cruickshank*, J.E. Hawe*, R.V. Socolov, Denis Querleu*****

* WEL Foundation Centre, South Cleveland Hospital, Marton Rd, Middlesbrough, TS4 3BW, U.K.
** Dept. Obstetrics and Gynaecology, University of Medicine, Iasi, Romania
*** Clinique de Gynécologie, Obstétrique et Neonatologie, Lille, France

RADICAL VAGINAL HYSTERECTOMY WITH LAPAROSCOPIC PELVIC LYMPHADENECTOMY (COELIO-SCHAUTA). A TWO-CASES REPORT (Abstract): Recently described in the literature, the radical vaginal hysterectomy with laparoscopic pelvic lymphadenectomy (Coelio-Schauta) is still a technique which requires high laparoscopic skills. Nevertheless, the laparoscopic approach has several advantages, which could encourage a larger use of this method. We describe two cases of laparoscopic assisted radical vaginal hysterectomy, for patients with cervical carcinoma stage IA2 and IB, performed in the last 12 months at the WEL Foundation Centre of Middlesbrough. The cases are suggestive for the accurate staging, good recovery and favourable results at follow-up. The comparison with data from literature shows that, despite technical difficulties, this operation should become an option for a less aggressive approach to the low stages cervical carcinoma. However, a clearer classification and step-by-step description of different techniques is requested before further comparison of this operation to the classical radical abdominal or vaginal hysterectomies. **Key words**: LAPAROSCOPIC LYMPHADENECTOMY, SCHAUTA RADICAL HYSTERECTOMY, CERVICAL CANCER

Radical vaginal hysterectomy in cervical cancer is first recorded performed by Pawlik in Prague, in 1880 (1). Schauta was the one that standardised the procedure, which has been later on improved by Amreich (1941), Bastiaanse (1955), and Navratil (1954) (2). Mitra first combined the Schauta's technique with an abdominal extraperitoneal lymphadenectomy (1954), but the operation never has had a large use, because of the technical difficulty and the overspread Wertheim technique (3). Only in the 1990s, the development of laparoscopic procedures (i.e., laparoscopic lymphadenectomy and laparoscopic assisted vaginal hysterectomy), allowed a rebound of the Schauta operation (4).

The procedure however remains confined to specialised centres, and this is why not many large series are described in literature. We therefore considered usefully to bring this technique into discussion, by reporting the following two cases:

CASE 1

CM, 31 y.o. secundi-para admitted with a cervical carcinoma stage FIGO Ia2. The diagnostic was made 3 weeks before, as a pathological report of a LLETZ biopsy, showing focal invasive squamous cell carcinoma with 5 mm depth invasion, with CIN3 lesions in the surrounding areas for at least 1.1 cm. The first suspicion was raised after a dyskaryotic smear, and a further colposcopy indicated a large transformation zone with punctuation and densely acetowhite areas, from which biopsy was taken-CIN 3 lesion.

Her medical history showed only the use of oral contraception, as well as heavy smoking (20/day).

She underwent a radical vaginal hysterectomy with laparoscopic pelvic lymphadenectomy. The ovaries were conserved. All the 7 lymph nodes taken out were not involved, and no residual malignancy was shown in the cervix and vagina, which weight along with the uterus aprox. 60 g. The duration of the procedure was 3h 40 min, with the first (laparoscopic) phase of 2h 13 min.

Postoperative recovery was very good, the patient being discharged 2 days after the intervention. The urinary catheter remained in place for a week, because of an UTI associated and difficulty of spontaneous micturition.

No problem has appeared after one year of follow-up.

CASE 2

JC, 34 y.o. secundi-para admitted to hospital in regards of a surgical approach of her cervical carcinoma (FIGO stage Ib). She also complained of several months vaginal discharge, with no positive result at microbiological exams. She has had a significant family history- her mother dying at 36 years following a cervical cancer.

The diagnostic was issued 1½ months earlier, following a LLETZ cone biopsy after a severe dyskaryotic smear. The histology report mentioned an early invasive squamous cell carcinoma with a surface of 18x15 mm and a 2 mm depth invasion (FIGO stage Ib).

A radical vaginal hysterectomy with laparoscopic pelvic lymphadenectomy was performed. Lymph nodes' dissection went under the paraaortic nodes, taking out 16 nodes on the right side and 20 on the left. No sign of involvement was mentioned macroscopically or after histology report. Also, no residual malignancy in the cervix was described. The ovaries were with no macroscopic modification. The length of the intervention was 3h 35 min.

Postoperative recovery was good, and she was discharged the 5th day after the operation, and included in a community liaison programme.

The follow-up, consisting of 2 appointments at 6 and 20 weeks postoperatively showed no significant event, and the return to normal activity after two weeks following the intervention.

DISCUSSIONS

The laparoscopic surgery could be used in the management of different stages of cervical cancer. When, according to the FIGO staging, there is a stage IA2 or IB tumour, the Schauta's radical vaginal hysterectomy with laparoscopic pelvic lymphadenectomy may be applied. The operation could be performed in one or two steps. The first situation, described as Coelio-Schauta by Dargent (5), is the one we applied in the cases reported here.

Technique description

The patient is placed in a modified lithotomy (almost colposcopy) position, with the legs forming an angle of 145 degrees with the body. This position ensures the laparoscopic operators' comfort, and the easy vaginal approach.

General endotracheal anaesthesia is required, and a local para-cervical injection of anaesthetic and epinephrine will be used before the vaginal phase.

The laparoscopic approach is performed through three 5-mm (or one of 10-mm in the second case) port, with an umbilical 10 mm port for the telescope. A recent description of a middle upper abdomen port for optics mentioned by Lee et al. (6) has not yet being assessed in our cases. We start with coagulation and division of the round ligaments, and continue with incising the peritoneum along the infundibulo-pelvic ligament. After the ureter identification, dissection along the external iliac vessels starts from the internal ostium of the inguinal canal, towards the bifurcation of the common iliac artery. The common iliac lymph nodes are dissected and taken out, and the internal iliac artery is exposed. Dissection continues towards the obturator fossa, with excision and removal of the lymph nodes on the way. The uterine artery origin is shown, and ligation or clips could be applied. Retrograde dissection toward the aortic bifurcation depends on the aspect of the lymph nodes already removed. In a true stage of Ia2 or Ib, it is not necessary.

Dissection could continue through the cardinal ligaments, down to the uterine vessels at the cervico-uterine junction. The ureter should be well visualised all along the procedure, and if needed a ureteral illuminated stent could be used. If the vaginal phase is considered potentially difficult, coagulation and section of the uterine artery and vein could be also performed at this stage, transforming the technique into a true laparoscopic radical hysterectomy. The upper bladder is dissected from the uterus.

The vaginal phase is then performed according to the Schauta technique. It begins with the vaginal incision and the dissection of the proximal parametrium ; the bladder and the rectum are reflected from the vagina by blunt dissection. We use to enter the paravesical spaces, sometimes palpating the ureter.

The ureter dissection differentiates at least three approaches. The Amreich technique, which is most frequently cited in literature, consists of an approach in the lateral part of the bladder pillar. The Stoeckel technique uses an approach from medially, after the isolation of the bladder pillar. Recently Possover et al. (7) described a different approach, combining a dissection per laparoscope in the supraureteral bladder pillar, with transection of the infra-ureteral part of the pillar through vaginal route.

The cardinal ligaments are divided, a retractor is placed under the bladder base, and the dissection continues to the cervico-uterine junction and along the ureters. The pararectal spaces are entered, and utero-sacral ligaments are identified and divided. The uterus is taken out by the Doderlein manoeuvre, and the vagina is sutured. Then, a laparoscopic control of the vaginal vault haemostasis seems often necessary. A drain is put into place through the trocar, and urinary catheter could be recommended for 1-2 days. The operation length, in both our cases, did not exceed 4 hours. The discharge from the hospital, if the patient shows no postoperative complications, could be discussed after 2 to 6 days.

DISCUSSIONS

Being first described by Querleu in 1991, and then by Dargent in 1992, the radical vaginal hysterectomy with laparoscopic lymphadenectomy (LARVH) requires certain laparoscopic skills and equipment, which still restrict it from a larger use. Authors with larger series : Schneider et al. (1) - with 33 cases in 1996 ; Querleu (8) with a pilot study of 8 cases in 1993 and 20 cases in 1998 (17) ; Nezhat CR et al. (9) with 11 LARVH until 1993 ; Lee et al. (6) with 24 cases until 1995 ; Bojahr et al. (10) with 11 gasless LARVH in 1997 ; Dargent with 29 cases upto 1993 (5), sustain this idea (Table I).

Nevertheless, as laparoscopic assistance to hysterectomy becomes more and more popular, the advantages of this procedure will encourage its extension.

There are differences from author to author regarding the procedure. Querleu et al. (11) recommend ureteral dissection effected by laparoscopy, different from Dargent et al. (8) who recommend vaginal route, or Possover et al. (7) who promote a mixed technique ; Kadar (3) describes how dissection of the cervical ligaments laparoscopically was not appropriate in his first two cases. However, the general opinion, to which we subscribe, is that a concurrent laparoscopic and vaginal approach should be used. This way, the main difficulties of the traditional Schauta's technique : rectal involvement during the pararectal dissection

TABLE I

Cases of Celio-Schauta in literature

Author	No. of cases	described until	comments
Querleu et al. (8)	8	1993	pilot study
Dargent et al. (5)	29	1993	-
Nezhat CR et al. (9)	11 and 8	1993	LARVH and LRH*
Lee et al. (6)	24	1995	-
Schneider et al. (1)	33	1996	-
Bojahr et al. (10)	11	1997	gasless laparoscopy

*- LRH= Laparoscopic radical hysterectomy

through the Schuchardt incision (12), ureteral injuries are less frequent (13), and haematoma above the vaginal vault (12) is prevented. One should also mention the advantages of the laparoscopic approach versus the traditional laparotomy: shorter recovery, less pain and scarring, adequate haemostasis (14). Nevertheless, laparoscopic radical hysterectomy as described by Nezhat et al. (9) is not an option, being questioned in term of radicality (15) cited in (16).

The technique described here also offers a flexible approach to the concrete case, to its' difficulties and staging. Our cases were IA2 and IB, and the main difference consists on the higher number of nodes dissected in the latter. These are in fact the well-accepted indications for the method, as seen in Table II. Any sign of node invasion could change the operation to a simple laparoscopic para-aortic lymphadenectomy, radical hysterectomy remaining in these cases a question of surgeon's preferences (16).

Regarding the lymph node sampling, our cases are good examples for what experienced surgeons mean to the Coelio-Schauta.

TABLE II

Stage indications for Celio-Schauta

Reference	FIGO stages
Querleu et al. (8)	IA2-IB
Dargent et al. (5)	IA2-IB
Nezhat CR et al. (9)	IA2-IIA (including LRH and LARVH)
Lee et al. (6)	IA-IIA
Schneider et al. (1)	IA-IIB
Bojahr et al. (10)	IB

The first case, where only 7 lymph nodes were found, could have raised some difficulties in management if any of them would have been positive- which was not the case. The second case, with 36 lymph nodes, is the expression of a more experienced laparoscopic gynaecologist; still no lymph node was found positive. The attitude towards lymph node excision is quite controversial in literature. From the series found in our references, the number of pelvic nodes varied between 10 and 61, higher averages being mentioned when operation is performed in two steps (10). (Table III)

As stated before, a suspicion of lymph nodes involvement would recommend radiotherapy. It is a better option than expecting complete removal of lymph nodes by surgery, laparoscopic or classical, as shown by Kinney et al., cited by Webb (18). In that study, recurrences in the pelvis are almost 2.5 times lower if radiotherapy is associated. If the external iliac lymph nodes are proven negative, the risk of common iliac or aortic nodes' involvement is less than 1%, therefore an extended para-aortic lymph node excision is seldom necessary (19).

TABLE III

Average lymph node excision

Reference	number of lymph nodes (ave.)
Querleu et al. (8)	12.6
Dargent et al. (5)	13.4
Nezhat CR et al. (9)	11-33
Lee et al. (6)	(13.2)
Schneider et al. (1)	10-61 (22.9)
Bojahr et al. (10)	(45)

Good postoperative outcome, with discharging the patient within 5 days- in our cases, as well as in literature data ranging from a 2.1 days of hospital stay from Nezhat (in a mixed LRH-LARVH series) (9), to Schneider (1) with 11 days-but explained by a different health insurance system (Table IV).

Also the mean blood loss (Table V), smaller than in radical abdominal hysterectomies (1), recommend extending the procedure in the use of surgical treatment of early stage cervical cancer.

We conclude that LARVH represents an alternative to be considered in any randomised trial on the different radical hysterectomies in early cervical cancer. Nevertheless, it requires an universal classification, as different techniques and approaches could lead to incomprehensive and ineffective results.

TABLE IV

Hospital duration

Reference	mean hospital stay	range
Querleu et al. (8)	5.2	2-5
Dargent et al. (5)	7	5-9
Nezhat CR et al. (9)	2.1	1-6
Lee et al. (6)	8.2	5-11
Schneider et al. (1)	11	7-15

TABLE V

Blood loss in Celio-Scahuta

Reference	mean blood loss	range
Querleu et al. (8)	700	not mentioned
Dargent et al. (5)	not mentioned	not mentioned
Nezhat CR et al. (9)	not mentioned	30-250
Lee et al. (6)	540	100-1800
Schneider et al. (1)	0.94 U	not mentioned

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors wish to mention the kind support of the operating theatre staff of South Cleveland Hospital. Also, this article results from an UICC International Cancer Technology Transfer (ICRETT) fellowship that the International Union Against Cancer has awarded Dr. Socolov.

REFERENCES

1. Bojahr B., Straube W., Kohler G., Lober R., Schwessinger G., Initial experiences and outcome of gasless laparoscopic pelvic lymph node excision combined with Schauta vaginal radical hysterectomy in stage IB cervix carcinoma, *Zentralblatt fur Gynakologie,* 1997, 119, 492-9.
2. Bruhat M.A., Mage G., Pouly J.L., Manhes H., Canis M., Wattiez A., Laparoscopic Lymphadenectomy. In: *Operative laparoscopy,* 1992, McGraw-Hill, 223-6.
3. Childers J.M., Operative laparoscopy in gynaecological oncology. *Baillere's Clinical Obstetrics and Gynaecology,* 1994, 8, 831-49.
4. Dargent D., Mathevet P., Schauta's vaginal hysterectomy combined with laparoscopic lymphadenectomy. *Baillere's Clinical Obstetrics and Gynaecology,* 1995, 9, 691-705.
5. Dargent D., Roy M., Keita N. et al., The Schauta operation: its place in the management of cervical cancer in 1993, *Twenty-fourth annual meeting, Society of Gynecologic Oncologists,* February 8, Palm Dessert, California USA.
6. Feroze R., Vaginal hysterectomy and radical hysterocolpectomy. In: Monaghan J.M., Feroze R., Newton J.R., Stanton S.L. (eds.) *Bonney's gynaecological surgery,*9th ed., 1986, Baillere Tindall, London, 60-73.
7. Garry R., Various approaches to laparoscopic hysterectomy, *Current Opinion in Obstet Gynecol,* 1994, 6, 215-22.
8. Kadar N., Lapaproscopic management of gynecologic malignancies. In: Arregui M.E., Fitzgibbons R.J., Katkhouda N., McKernan J.B., Reich H. (eds.), *Principles of laparoscopic surgery- basic and advanced techniques.* 1995, Springer-Verlag New York, 652-72.
9. Lee C.L., Huang K.G., Lai Y.M., Lai C.H., Soong Y.K., Ureteral injury during laparoscopically assisted radical vaginal hysterectomy, *Human Reproduction,* 1995, 10, 2047-9.
10. Lee C.L., Huang K.J., Wang C.W. et al., New approaches in laparoscopically assisted vaginal hysterectomy. *International Surgery,* 1997, 82, 266-8.
11. Nezhat C.R., Nezhat F.R., Burnell M.O. et al., Laparoscopic radical hysterectomy and laparoscopically assisted vaginal radical hysterectomy with pelvic and paraaortic dissection, *J. Gynecol. Surg.,* 1993, 9, 105-20.
12. Peel K.R., Premalignant and malignant disease of the cervix. In: Whitfield CR (ed.) *Drewhurst's textbook of obstetrics and gynaecology for postgraduates,* 5th ed., 1995, Blackwell Science, 717-37.
13. Possover M., Krause N., Schneider A., Identification of the ureter abd dissection of the bladder pillar in laparoscopic-assisted radical vaginal hysterectomy, *Obstet Gynecol,* 1998; 91 (1): 139-42.
14. Querleu D., Leblanc E., Gynecologic cancer. In: Gomel V., Taylor P.J. (eds.) *Diagnostic and operative gynecologic laparoscopy,* 1995, Mosby-Year, St. Louis, 277-98.
15. Querleu D., Hysterectomies de Schauta-Amreich et de Schauta-Stoeckel assistees par coelioscopie. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Repr.,* 1991, 20, 747-8.
16. Querleu D., Hysterectomies elargies coelioscopiques et vaginales coelio-assistees. *Contracept Fertl Steril,* 1998, 26, 11-22.
17. Querleu D., Laparoscopically assisted radical vaginal hysterectomy, *Gynecol. Oncol.,* 1993, 51, 248-54.
18. Schneider A., Possover M., Kamprath S., Endisch U., Krause N., Noschel H., Laparoscopy assisted radical vaginal hysterectomy modified according to Schauta-Stoeckel, *Obstet. Gynecol.,* 1996, 88, 1057-60.
19. Webb M.J., Radical hysterectomy. In: *Baillere's Clinical Obstetrics and Gynaecology,* 1997, 11, 149-66.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2000 - vol. 104, nr. 1

TEHNICI ŞI METODE

ASPECTE CRITICE PRIVIND METODELE DE CALCUL A RELAŢIILOR DE IZOEFECT ÎN STABILIREA SCHEMELOR DE RADIOTERAPIE FRACŢIONATĂ

E. Bild, Elena Albulescu, M. Grigoriu
Universitatea de Medicină si Farmacie „Gr.T. Popa", Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica Radio-Oncologică
Disciplina de Oncologie-Radioterapie

CRITICAL ASPECTS CONCERNING THE CALCULATION OF ISOEFFECT RELATIONSHIPS IN FRACTIONATED RADIOTHERAPY (Abstract). Clinical response to the fractionated radiotherapy depends on: physical characteristics of the radiation, biological and clinical features of the tumor, time dose fractionation. Improvement in therapeutic index needs exploitation of repair and repopulation differences between normal and tumoral tissues. The use of formulated time-dose relationships namely LQ model become accepted for the calculation of new fractionated regimes. **Key words**: TIME-DOSE MODELING, ISO-EFFECTIVE SCHEDULES, LINEAR-QUADRATIC MODEL.

Problema de bază a dozimetriei clinice este prescripţia unei doze de radiaţii, adecvate regiunii anatomice, localizării şi extensiei tumorii, tipului histologic cât şi unor informaţii probabile privind efectul radiobiologic pe tumora respectivă şi pe ţesuturile normale incluse în volumul ţintă.

Doza administrată trebuie să fie suficientă pentru a controla tumora, nedepăşind toleranţa organelor/ţesuturilor critice. Caracteristicile fizice ale fascicolului de radiaţii ca şi factorul timp sub forma numărului total de fracţiuni în raport cu timpul total în care s-au administrat, influenţează răspunsul tumorii. Selecţia dozei, a numărului de fracţiuni şi a timpului de tratament va depinde de tipul tumorii (radiosensibilitate intrinsecă) şi de volumul acesteia. O strategie optimă de tratament este cea care maximalizează probabilitatea de vindecare cu minimalizarea reacţiilor ţesuturilor normale.

Incercând corelarea acestor factori s-au dezvoltat formule empirice bazate pe observaţii clinice, ca primă aproximaţie pentru determinarea dozelor echivalente în diferite tehnici de fracţionare. Cercetările experimentale care au demonstrat că o doză fizică de radiaţii poate fi mai puţin activă biologic dacă este aplicată în fracţiuni multiple au stat la originea concepţiei privind refacerea tisulară între şedinţele de radioterapie.

Fracţionarea urmăreşte utilizarea diferenţelor de radiosensibilitate şi de ritmul refacerii celulare a pielii şi a ţesuturilor normale, comparativ cu aceea a ţesutului tumoral. Relaţia dintre mărimea dozei totale şi etalarea sa în timp este determinată de faptul că pentru a se obţine efect antitumoral, doza fizică creşte odată cu creşterea timpului total de administrare; efectul dozei totale este determinat de interacţiunea între cei patru factori (4R):

R_1 - repararea leziunilor subletale radioinduse;
R_2 - repopularea ţesuturilor între şedinţele de tratament;
R_3 - redistribuirea (resortarea) celulelor iradiate;
R_4 - reoxigenarea celulelor hipoxice în intervalele dintre fracţiuni;

PRINCIPIILE RADIOBIOLOGICE ALE FRACŢIONĂRII

Regaud şi apoi Coutard - 1932 au introdus fracţionarea ca un standard în radioterapie, bazându-se pe observaţii clinice ample.

Curbele de supravieţuire celulară reprezintă baza fundamentală a fracţionării. Graficul pe scala semilogaritmică a fracţiei de supravieţuire în funcţie de doză arată că pentru doze de 1-3 Gy utilizate în radioterapia fracţionată pentru a vindeca o tumoră de 10^8-10^{10} celule sunt necesare fracţii de supravieţuire celulară mai mici de 10^{-8}-10^{-12}. Porţiunea liniară a curbei arată regiunea cu comportament exponenţial care este legată de mecanismul de bază al uciderii celulare prin radiaţii.

Teoria ţintei - „*single hit single target*" - postulează că evenimentul letal este acela în care o singură particulă ionizantă interacţionează cu o singură ţintă sensibilă, fiind capabilă să inactiveze celula; aceste evenimente sunt întâmplătoare (random), probabilitatea lor fiind dată de expresia:

$$S = \exp(-p) \qquad (1)$$

în care p = număr mediu de lovituri per celulă;

Dacă p este o funcţie liniară a dozei, atunci:

$$S = \exp(-D/D_0) \qquad (2)$$

în care D_0 (doza medie letală) este doza care produce în medie o lovitură per celulă; în acest caz curba va fi liniară.

Cu alte cuvinte, D_0 = doza la care va rezulta o fracţie de supravieţuire de exp (-1) sau 0,37. Acest aspect liniar se observă însă la celulele de mamifere numai în cazul subpopulaţiilor sincronizate în fazele cele mai radiosensibile - G2 tardiv sau M sau în cazul particulelor cu transfer liniar de energie înalt.

În celelalte cazuri modelul este de tip „*single hit multitarget*", în care există *n* ţinte care trebuiesc toate lovite cel puţin o singură dată; curba va avea un umăr (*shoulder*), ce reprezintă reparaţia după leziunile subletale.

$$S = 1-[1-\exp(-D/D_0)]^n \qquad (3)$$

Cea mai adecvată soluţie este combinarea curbelor „*single hit single target*" + „*single hit multitarget*", în care fracţia totală de supravieţuire este:

$$S = \exp(-D/1D_0)\{1-[1-\exp(-D/n\,D_0)]^n\} \qquad (4)$$

în care $1D_0$ este doza medie letală pentru evenimente unice letale, iar D_0 este doza pentru producerea de leziuni subletale.

Ecuaţia liniar pătratică se bazează pe faptul că celula este inactivată numai când ambele lanţuri ale moleculei de ADN sunt inactivate (sau ambele braţe ale cromozomilor); aceasta este posibil prin trecerea unei singure particule sau prin interacţiunea independentă a două particule separate.

Pentru o singură particulă $S = (-\alpha D)$, în care α este probabilitatea medie pe unitate de doză, ca asemenea eveniment să se producă.

Pentru evenimente produse de două particule separate, probabilitatea medie ca o particulă să producă o leziune este liniar proporţională cu doza, iar $S = \exp(-\beta D^2)$, în care β este probabilitatea medie per unităţi de doză la pătrat ca asemenea eveniment complementar să apară.

Ecuaţia liniar pătratică pentru supravieţuire celulară este:

$$S = \exp(-\alpha D-\beta D^2) \qquad (5)$$

care cuprinde cele două componente ale uciderii celulare, leziuni α (nereparabile) şi leziuni β (reparabile).

REPARAREA

Este factorul major în radioterapia fracţionată. Parametrul α/β este doza la care fracţiunea de supravieţuire pentru leziuni α este egală cu cea pentru leziuni β; raportul α/β reprezintă panta curbei de supravieţuire; când α/β este mare, curba este liniară, fiind caracteristică celulelor care au o reparaţie mică a leziunilor subletale (α mare); când α/β este scăzut (β mare) indică o mare capacitate de reparare. Tumorile au valori α/β mari (5-20 Gy), pe când ţesuturile normale cu răspuns tardiv au valori α/β mici (1-4 Gy), această diferenţă fiind exploatată în radioterapia fracţionată.

Punctul de încrucişare al curbelor de supravieţuire pentru tumori şi ţesuturi normale cu răspuns lent este în jur de 2-5 Gy, astfel încât doze mai mari de 5 Gy pe fracţiune vor fi mai distructive pentru ţesuturile normale decât pentru tumoră (fig. 1).

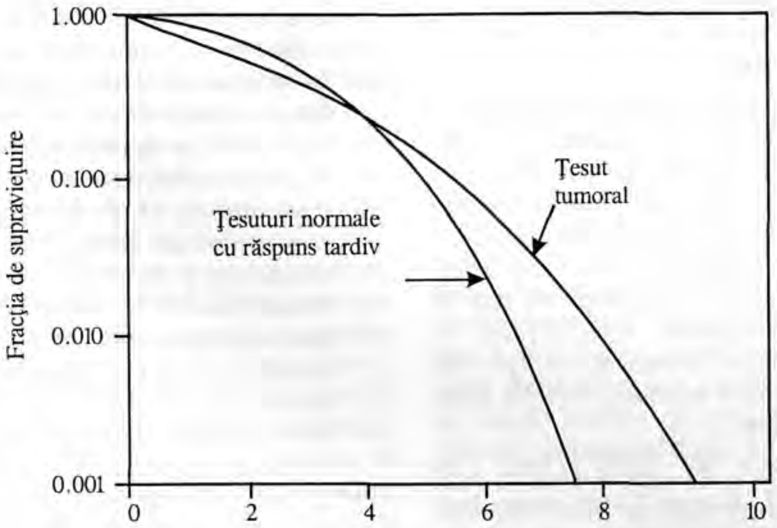


Fig. 1. Curbele de supravieţuire pentru tumoră şi ţesuturi normale cu răspuns tardiv (Orton, 1999)

Singura soluţie nu rămâne decât administrarea de doze mari numai la tumoră prin radiochirurgie stereotaxică (20 Gy) sau o fracţionare adecvată.

Doza optimă per fracţiune este cea care va determina o supravieţuire mai mare a celulelor ţesuturilor normale, ea găsindu-se în regiunea de separaţie maximă dintre cele două curbe (1-2,5 Gy). În cazul radioterapiei conformale sau stereotaxice, doza „efectivă" la ţesuturile normale trebuie să fie mai mică decât cea la tumoră.

Doza „efectivă" se defineşte ca doza care, dacă este uniformă în ţesuturi, va avea ca rezultat aceeaşi probabilitate de control local sau/şi complicaţii ca şi în cazul unei distribuţii neomogene a dozei în acel ţesut. Determinarea se poate face prin histogramele doză - volum în radioterapia conformală. Raportul dintre doza „efectivă" la ţesutul normal si doza „efectivă" la tumoră este factorul geometric de *sparing* (protecţie). Pentru 20 % protecţie cu f = 0,8, punctul de încrucişare a curbelor se mută de la 4 Gy la 14 Gy, astfel încât doza optimă per fracţiune devine 7 Gy, doză asemănătoare cu cea utilizată cu doza per fracţiune în brachiterapia HDR.

În cazul tumorilor mari, cu f > 0,6, radioterapia fracţionată este mai favorabilă (8).

REOXIGENAREA

Deşi fracţionarea este esenţială pentru reoxigenarea dintre expuneri, practic nu toate tumorile se reoxigenează. Oxigenul sensibilizează celulele prevenind repararea prin fixare a leziunilor de pe un singur lanţ al moleculei de ADN. Raportul între dozele necesare pentru producerea aceluiaşi efect biologic în condiţii de hipoxie şi de oxigenare (OER - oxygen enhancement ratio) este mai scăzut la debite de doză mai mici comparativ cu debite mari (HDR).

REPOPULAREA

Celulele neoplazice îşi accelerează repopularea în timpul radioterapiei fracţionate. De repopulare beneficiază în special tumorile cu timp de dublare potenţial mare comparativ cu ţesuturile normale cu răspuns tardiv.

Este deci necesară introducerea în formulă a parametrului de repopulare care va scade efectul iradierii: 0,693T/Tpot, în care T este timpul de iradiere, iar Tpot este timpul de dublare potenţial. Ecuaţia liniar pătratică devine:

$$-\ln S = \alpha d + \beta d^2 - 0{,}693\ T/T_{pot} \qquad (6)$$

$T_{pot} = \lambda T_s/L_i$ în care T_s este durata fazei S; L_i (labeling index) este fracţia de celule în faza S

REDISTRIBUŢIA

După o doză de iradiere celulele se aglomerează în faza radiorezistentă S tardiv; dacă ating din nou faza M la momentul celei de a-II-a expuneri vor fi mai radiosensibile dar practic efectul nu este prea evident.

STRATEGII DE FRACŢIONARE

Se exploatează diferenţele de reparare între ţesuturile normale cu răspuns tardiv şi ţesutul tumoral.

1. *Fracţionare convenţională*: 1,8-2 Gy/fracţiune × 5 fracţiuni/săptămână;
2. *Hiperfracţionare*: 1,2-1,3Gy/fracţiune × 2 fracţiuni pe zi, timpul total rămânând acelaşi;
3. *Fracţionarea accelerată*: indicată în tumorile cu creştere rapidă; 1,4-1,6 Gy pe fracţiune × 2 fracţiuni pe zi sau 2Gy/zi × 6-7 zile pe săptămână; în acest caz se depăşeşte toleranţa ţesuturilor normale cu răspuns acut.
4. *Fracţionare rapidă*: creşte doza pe fracţiune la 2,5 Gy cu riscul creşterii complicaţiilor la ţesuturile normale cu răspuns tardiv.
5. *Hiperfracţionarea accelerată*:
   - hiperfracţionarea accelerată continuă (CHART - continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy): 1,5 Gy × 3 fracţiuni pe zi la 6 ore interval, 7 zile pe săptămână, doza totală = 54 Gy, 36 fracţiuni în 12 zile succesive. Primele 28 de tratamenţe sunt administrate pe câmpuri mari, fiind urmate de 8 tratamenţe pe câmpuri reduse (*boost*). În schema de hiperfracţionare accelerată alternativă a fost posibilă reducerea timpului dintre fracţiuni la 4 h prin tratarea câmpului *boost* la mijloc, între cele 2 expuneri zilnice pe câmpuri mari.
   - 1,1 Gy pe fracţiune × 3 fracţiuni pe zi, 5 zile pe săptămână, nedepăşind toleranţa acută.

Escaladarea dozei se poate obţine prin utilizarea a 1,2 Gy/fracţiune × 2 fracţiuni pe zi, 2 săptămâni, apoi 1,4 Gy/fracţiune × 2 fracţiuni pe zi, 2 săptămâni şi în final 1,6 Gy/fracţiune × 2 fracţiuni pe zi, 1 săptămână; o singură şedinţă de 2 Gy în fiecare sâmbătă. Se reduc progresiv câmpurile pentru a se reduce reacţiile acute la limite tolerabile.

MODELE DE TIMP - DOZĂ - FRACŢIONARE

Există 2 posibilităţi în practica clinică:

1. Să se calculeze doza totală nouă necesară pentru a păstra eficacitatea biologică a unei noi scheme de radioterapie atunci când schema de radioterapie fracţionată convenţională a fost modificată.
2. Să se compare prin trial clinic tehnici de fracţionare diferite din punct de vedere al dozei pe fracţiune, al numărului de fracţiuni şi al timpului total de tratament.
3. Efectul modificării schemelor de fracţionare a dozelor pe doza totală necesară pentru a produce un anumit nivel de efect biologic poate fi reprezentată prin curbe de izoefect sau formule.

a) Regula rădăcinii cubice

M. Strandquist (1944) a elaborat prima curbă clinică de izoefect combinind doza totală faţă de timpul total de tratament necesar vindecării cancerului cutanat şi a diferitelor grade de reacţie cutanată. Pentru a obţine acelaşi efect este necesară o doză totală mai mare, dacă administrarea acesteia se face într-o perioadă mai lungă de timp. Astfel, o doză izoefectivă D (rad) era proporţională cu rădăcina cubică a timpului total T (zile), dar şi cu rădăcina cubică a numărului de fracţiuni N, întrucât toate datele s-au referit la 5 fracţiuni pe săptămână.

L. Cohen (1949) şi ulterior Fowler au arătat că efectul biologic este mai dependent de numărul de fracţiuni de doză decât de timpul total de tratament.

b) **Doza standard nominală (nominal standard dose NSD)** – F. Ellis 1967

$$D = D_s \times T^b \times N^c \qquad (7)$$

în care Ds = NSD;

$$NSD = D \times T^{-0{,}11} \times N^{-0{,}24} \qquad (8)$$

în care coeficientul b = 0,11 reprezintă repopularea pentru etalare şi coeficientul c = 0,24 reprezintă refacerea pentru fracţionare; coeficienţii sunt determinaţi pentru toleranţa ţesutului conjunctiv.

NSD este o constantă de proporţionalitate pentru un anumit nivel specific de leziuni cutanate, reprezentând nivelul de efect biologic (doza izoefect) sau doza corectată pentru timp şi fracţionare.

NSD nu este o funcţie liniară a numărului de fracţiuni; astfel pentru un număr fix de fracţiuni per săptămână (T/N=K) şi o doză fixă pe fracţiune d, NSD este proporţional cu $N^{0{,}65}$:

$$NSD = d \times (T/N)^{-0{,}11} \times N^{0{,}65} \qquad (9)$$

Se consideră ca premize clinice:

- reglarea homeostatică este caracteristică ţesuturilor normale şi nu celor neoplazice;
- celula carcinomului spino-celular poate servi ca model pentru celula normală, fără reglare homeostatică;
- retroacţiunea homeostatică este o funcţie de timp;
- ulceraţia nu se vindecă prin proliferare epidermică decât atunci când patul conjunctiv de susţinere este sănătos.

Aprecierea tratamentului se făcea comparativ cu doza nominală standard estimată pentru carcinoame pavimentoase la 1750 ret (Röentgen equivalent therapy); se considera completă şi corectă acea schemă terapeutică care a atins doza standard nominală. Utilizarea acestei formule a avut însă ca rezultat un număr excesiv de complicaţii tardive nedorite, mai ales când s-au utilizat fracţiuni mari de doză în timp scurt. De asemenea, controlul local în cazul tratamentelor cu întrerupere (*split-course*) a fost scăzut.

Exponenţii b şi c utilizaţi în formulă nu sunt adecvaţi pentru toate tipurile de ţesuturi. Curbele de izoefect pentru ţesuturi normale cu răspuns tardiv sunt caracterizate prin exponenţi mai mari la N şi mai mici la T; exponentul de refacere se referă la reacţiile cutanate şi nu la ţesutul conjunctiv. NSD nu are în vedere şi nu diferenţiază efectele acute de cele tardive.

G.G. Orton şi F. Ellis 1973 simplifică utilizarea NSD introducând noţiunea de toleranţă parţială (PT) dependentă de factorul timp-doză-fracţionare (TDF). Sistemul permite sumarea a două sau mai multe tratamente parţiale. Formula adiţionează toleranţa parţială pentru serii de tratamente care pot avea diferite scheme de fracţionare, permiţând corelarea NSD cu limita de toleranţă a ţesuturilor sănătoase.

$$\begin{aligned} TDF &= 10^{-3} \times NSD^{1{,}54} = \\ &= Nd^{1{,}54}\,(T/N)^{-0{,}17} \times 10^{-3} \qquad (10) \end{aligned}$$

în care: TDF = 100 (6000 rad în 30 fracţiuni, în 6 săptămâni corespunde unui NSD de 1750 ret); în unităţi S.I. cu d (Gy) şi T (zile):

$$TDF = 1{,}19\ Nd^{1{,}54}\ (T/N)^{0{,}17}$$

În tehnicile *split course* se corectează fiecare TDF printr-un factor $[T/(T+G)]^{0{,}11}$ în care:

T = timpul în zile de la începutul tratamentului până la întrerupere;

G = intervalul de întrerupere, în zile;

J.F. Kirk, W.M. Gray şi R. Watson (1971) introduc noţiunea de efect cumulativ al radiaţiilor (CRE), care de fapt este formula NSD pentru calcularea pe părţi a schemei totale de tratament:

$$CRE = d \times N^{0{,}65} \times t^{-0{,}11} \qquad (11)$$

Pentru tratamente la intervale regulate CRE este identic cu NSD; d este doza pe fracţiune (d=D/N); N = numărul de fracţiuni şi t = intervalul mediu între fracţiuni; t = [(T-1)/(N-1)]

S-au adus completări prin formularea influenţei mărimii câmpului asupra NSD. $NSD = 4550 \times A^{-0{,}205}$ este echivalent cu $TDF = 424{,}3 \times A^{0{,}315}$ în care A = suprafaţă în cm^2.

c) Modelul liniar pătratic

Derivă direct din modelul similar de supravieţuire celulară, nefiind un model pur empiric ca cele descrise anterior sau/şi o sursă de erori când se extrapolează la doze şi scheme de fracţionare mult diferite de cele din care a derivat NSD.

Doza totală extrapolată (Whiters)

Este utilizată atunci când se compară 2 regimuri terapeutice:

$$ETD = -\ln S/\alpha \qquad (12)$$

$$TD = nd[1+d(\alpha/\beta)] \qquad (13)$$

$$Dr/Dx = (\alpha/\beta+Dx)/(\alpha/\beta+dr) \qquad (14)$$

în care:

Dr = doza totală cunoscută (de referinţă);

Dx = doza totală cu schema de fracţionare diferită;

dr = doza pe fracţiune cunoscută (de referinţă);

dx = doza nouă pe fracţiune;

Exemplul nr. 1: 5000 cGy, 25 fracţiuni, comparativ cu doza totală necesară pentru fracţiuni de 4 Gy, când $\alpha/\beta = 5$.

$$Dx = Dr(\alpha/\beta+dr)/(\alpha/\beta+dx)$$

$$Dx = 50Gy\times(5+2)/(5+4) = 39\ Gy$$

Exemplul nr. 2 (G. Fletcher): dacă se administrează 76 Gy, 1,2 Gy pe fracţiune x 2, doza totală echivalentă la 2 Gy /fracţiune pe zi în cazul unei tumori :

a) $\alpha/\beta = 10$ Dx = 69Gy

b) pentru efecte tardive: α/β Dx = 63Gy

În consecinţă, raportul terapeutic este crescut, doza echivalentă este mai mare pentru reacţiile acute şi pentru ţesutul tumoral decât pentru efectele tardive.

Doza biologică efectivă

(BED)-Fowler 1989:

BED este matematic identică cu doza extrapolată de toleranţă (ETD). Ecuaţia BED se bazează pe:

$\ln S = -N(\alpha d+\beta d^2)$, în care d = doza pe fracţiune în Gy.

În această formula se ia în consideraţie numai reparaţia celulară. Dacă se reintroduce şi repopularea, formula devine:

$\ln S = -N(\alpha d+\beta d^2)+(0{,}693T/Tpot)$, în care Tpot = timpul de dublare pentru repopulare sau T efectiv, dar practic sunt egale.

$$-\ln S/\alpha = BED = Nd[1+d/(\alpha/\beta)] - 0{,}693T/\alpha T\ pot \qquad (15)$$

Întrucât T pot şi α variază de la bolnav la bolnav, se introduce parametrul K al ratei de repopulare.

Exemplu:

K = 0,6 Gy/zi pentru tumori cu repopulare rapidă şi

K = 0,1 Gy/zi pentru tumori cu repopulare lentă.

Pentru ţesuturi normale cu răspuns tardiv la care nu se observă repopulare în timpul tratamentului, K = 0.

$$BED = Nd[1+\alpha/(\alpha/\beta)]-K(T-T_K) \qquad (16)$$

în care: K = 0 pentru $T<T_K$

C.G.Orton - 1999 ilustrează cu exemple comparative pentru formula TDF şi LQ şi următorii parametri:

a) pentru tumoră: α/β = 10 Gy, TK = 28 zile, K = 0,6 Gy/zi

b) pentru ţesuturi cu răspuns precoce: α/β = 10 Gy, TK = 0, K = 0,25 Gy/zi.

Soluţia TDF este situată între cea pentru ţesuturi normale cu răspuns tardiv sau/şi precoce. Soluţiile LQ ilustrează principiul radiologic după care mai multe fracţiuni permit ca doze mai mari să fie administrate fără a creşte riscul pe ţesuturile normale cu răspuns tardiv.

Probabilitatea efectului P este :

$$P = 1/1+(D_{50}/D)K \qquad (17)$$

în care:

D = doza totală;

D_{50} = doza totală pentru probabilitate 50% (P=0,5);

K = parametru tisular specific ce reglează forma curbei doză-răspuns.

D şi D_{50} sunt aceleaşi pentru aceeaşi doză per fracţiune d, corespunzând cu:

$$BED = D(1+d/\alpha/\beta) \qquad (18)$$

$$BED_{50} = D_{50}(1+d/\alpha/\beta) \qquad (19)$$

$$D_{50}/D = BED_{50}/BED \qquad (20)$$

$$P = 1/1+(BED_{50}/BED)K \qquad (21)$$

Se poate calcula „fereastra terapeutică „ între doza minimă de control a tumorii şi doza maximă tolerabilă; când doza per fracţiune este de 3Gy se observa că „fereastra terapeutică „se reduce aproape de 0, peste doza de 3Gy fiind risc mare de leziuni ale ţesuturilor normale.

Altă posibilitate este calculul comparativ al dozei biologice efective pentru scheme de radioterapie standard şi pentru cea hiperfracţionată pentru rapoarte $\alpha/\beta=10$ şi $\alpha/\beta=3$.

Valori ale rapoartelor α/β pentru ţesuturi normale şi tumori, precum şi ale factorilor de reparaţie *incompletă* pentru iradierea fracţionată (Hm) şi pentru cea continuă (g), au fost raportate de Thames (9).

Modelul LQ şi parametrii doză-răspuns nu sunt însă cunoscuţi cu precizie pentru ţesuturile normale şi pentru fiecare tip de tumoră aceşti parametri variind de la bolnav la bolnav; totuşi pot fi utilizaţi în calculul estimativ al dozelor izoefect atât în radioterapia externă, cât şi în compararea dozelor biologic efective în brachiterapia HDR şi LDR (Orton - 1991).

CONCLUZII

1. Radioterapia cu intenţie curativă impune fracţionarea.
2. Fracţionarea exploatează diferenţele :
   - între capacitatea de reparaţie tumorală şi a ţesuturilor normale cu răspuns tardiv, celulele normale având capacitatea de reparare mai mare decât cele tumorale.
   - celulele tumorale se repopulează semnificativ, mai ales cele cu rată rapidă de dublare, pe când celulele normale repopulează puţin sau deloc în decursul radioterapiei fracţionate.
3. Exploatarea acestor diferenţe se poate face prin scheme de fracţionare modificată.
4. Decizia privind doza totală în cazul fracţionării modificate, atunci când nu există experienţă clinică anterioară, se poate face pe baza relaţiilor doză-timp NSD, TDF, LQ.
5. Modelul LQ bazat pe curbe experimentale de supravieţuire celulară, în comparaţie cu formele empirice, este adecvat şi acceptat.
6. Acest model se aplică:
   - pentru a demonstra radiobiologic efectul fracţionării;
   - numai când nu există experienţă clinică privind schema de fracţionare;

BIBLIOGRAFIE

1. Fischer J.J., Fischer B., The determination of time-dose relationship from clinical data, *Brit. J. Radiol.*, 1971, 44, 785-792.
2. Fletcher H.G., *Basic Clinical Parameters in Technological basis of Radiation Therapy*, Levitt S.H., Chan F. M., Potish R. A., eds., Lee & Febiger Sec. Ed., 1992, 3-13.
3. Fowler F. J., Experimental animal results relating to time-dose relationship in radiotherapy and the „ret"concept, *Brit. J. Radiol.*, 1971, 44,81-90.
4. Gabriel-Jurgens P. , Gremmel H. , Wendhause H., Die Entwiklung und Anwendung der Nominal Standard Dose für die Toleranzdosis des gesundes Gewebes in der Strahlentherapie, *Strahlentherapie*, 1976, 151, 2, 99-112.
5. Hall J.E., Cox D.J., Physical and biologic basis of radiation therapy, in *Moss Radiation Oncology* J.D.Cox edit., Seventh Ed. Mosby, 1994, 3-663.
6. Hjelm-Hansen M., Lorgensen K., Sell A., Carcinoma of the Larinx ; Relationship between biologic effect and failure of irradiation, *Acta Radiologica, Therapy, Physics, Biology*, 1975, 14, 4, 305-316.
6. Kirk J., Gray M.W., Watson R., Cumulative radiation effects, *Clin. Radiol.*, 1971, 22, 145-155.
7. Van der Koegel J.A., Ruifrok C.C.A., Calculation of isoeffect relationships, In *Basic Clinical Radiobiology for Radiation Oncologists*, G.G. Steel edit., Edward Arnold Publishers, 1993, 72-80.
8. Orton G.C., Fractionation : Radiobiological Principles and Clinical Practice, In *The Physics of Radiation Therapy*, 1999, June 10-14, Cluj-Napoca.
9. Peters J.L., Angkiam K., Thames D.H., Altered Fractionation Schedules, In *Principles and Practice of Radiation Oncology* ; C.A. Perez, L.W. Brady eds., Second Ed., J.B. Lippincott Co., 1993, 97-113.
10. Whiters R.H., Biological Basis of Radiation Therapy, In *Principles and Practice of Radiation Oncology* ; C.A. Perez, L.W. Brady eds., Second Ed., J.B. Lippincott Co., 1993, 64-96.

NOUTATE

EVOLUŢIA ŞI PROGNOSTICUL ACTUAL AL PANCREATITEI ACUTE

Recent, s-a publicat un studiu prospectiv privind evoluţia pancreatitei acute în regiunea Wessex a Marii Britanii. Studiul s-a desfăşurat într-un interval de un an şi a cuprins opt spitale regionale din arealul mai sus menţionat. Incidenţa raportată a pancreatitei acute a fost de 152 /milion populaţie adultă, fiind astfel identificate 186 cazuri de pancreatită acută. Etiologia raportată a fost : litiaza biliară 33%, alcoolul 20%, idiopatic 32%, altă etiologie 15%. 60 de cazuri au fost severe şi s-au înregistrat 17 decese. Mortalitatea a fost de 9,1% şi a fost comparabilă cu standardul mortalităţii prin pancreatită acută din Marea Britanie (10%). Vîrsta şi scorul APACHE II s-au corelat cu evoluţia bolii iar factori precum : momentul prezentării, nivelul amilazemiei, etiologia şi sexul nu par a influenţa această evoluţie. Recomandarea generală pentru un tratament definitiv în maxim patru săptămîni a pancreatitei acute biliare s-a respectat doar în 1/3 din cazuri. Colangiografia endoscopică retrogradă în urgenţă s-a efectuat doar în 7 din 17 bolnavi cu pancreatită acută biliară. Concluzia studiului a fost că incidenţa pancreatitei acute este în creştere în Marea Britanie şi tratamentul este considerat suboptimal dacă se raportează la consensul terapeutic britanic.(Toh S.K.C., Phillips S., Johnson C.D., A prospective audit against national standards of the presentation and management of acute pancreatitis in the South of England, *Gut*, 2000, 46, 239-243)

Vasile Drug

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2000 - vol. 104, nr. 1

TEZE DE DOCTORAT

SCINTIGRAFIA CU TECHNEŢIU ŞI ECOGRAFIA DOPPLER ÎN HEPATITELE VIRALE

Conducător ştiinţific : Prof. Dr. Docent Alla Vâţă
Doctorand : Cătălina-Roxana Bohotin

Teza abordează o temă din vasta problemă pe care o reprezintă în ultimele decenii hepatitele virale pentru sănătatea populaţiei globului. Problema în care se include tema tezei analizate şi interesul pentru aprofundarea mecanismelor fiziopatologice implicate în această afecţiune, investigarea efectuată de doctorandă, în vederea evidenţierii unor aspecte imagistice particulare în hepatitele virale acute în raport cu etiologia, durata de evoluţie şi colestaza - una din rarele cercetări din ţară - merită apreciată pozitiv pentru contribuţia adusă atât cercetării fundamentale cât şi practicii medicale.

Plecând de la ipoteza modificării dinamicii sanguine hepatice dependente de factorii umorali ai inflamaţiei şi de modificările histologice, s-au urmărit modificările de la nivelul circulaţiei hepatice din cursul hepatitelor virale acute (forme uşoare şi medii) şi relaţia acestora cu datele biochimice şi durata de evoluţie a bolii. Studiul a fost efectuat utilizând ecografia Doppler pulsat şi scintigrafia cu techneţiu 99-m fytat.

Partea generală constituie o trecere în revistă a numeroaselor progrese realizate în cunoaşterea numeroşilor agenţi virali determinanţi ai hepatopatiei acute, unii cu multiple implicaţii extrahepatice, alţii cu potenţial important în realizarea hepatopatiei cronice şi/sau a carcinomului hepatocelular precum şi datelor actuale privind histologia hepatică normală şi modificările histologice şi biochimice produse de infecţia virală. Sunt menţionate totodată lacunele existente în cunoaşterea mecanismelor fiziopatologice ale procesului morbid.

În ***partea personală*** a tezei, plecând de la ipoteza afectării dinamicii sanguine de procesul hepatocitolitic şi inflamator caracteristic hepatitelor, candidata şi-a propus investigarea indirectă a afectării microcirculaţiei sanguine hepatice prin explorarea Doppler a vaselor hepatice (artera hepatică şi vena portă). Studiul s-a efectuat pe 85 de cazuri. Interpretarea rezultatelor ecografice şi scintigrafice obţinute (prezentate în 140 pagini,97 figuri şi 44 tabele) sunt interpretate comparând cazurile cu hepatită virală acută atât cu normalul cât şi cu aspecte din hepatita virală cronică de etiologie virală.

Concomitent cu investigaţia imagistică s-au efectuat investigaţii biochimice de rutină (bilirubinemia, ALAT, GGT, FA, colesterolemia, pigmenţi biliari)

Parametrii ecografici determinaţi au fost (1) vitezele sistolică, diastolică şi medie prin artera hepatică, (2) viteza maximă şi medie prin vena portă, (3) aria venei porte, (4) fluxul sanguin în artera hepatică şi vena portă, (5) indicii : de congestie portal, de pulsatilitate arterial, de tampon arterial şi vascular hepatic.

Parametrii scintigrafici determinaţi au fost (1) diametrul hepatic şi scintigrafic transversal, cranio-caudal, antero-posterior, (2) captarea hepatică (lob hepatic drept şi stâng) a radiotrasorului, (3) captarea splenică şi osoasă a Tc-99m fytat, (4) raportul captare lob hepatic stâng/lob hepatic drept, (5) captarea splenică comparativ cu captarea hepatică, (6) graficul captării hepatice şi cardiace în dinamică, (7) indicele hepatic (captare ficat/captare cord)

Numărul de cazuri investigate fiind relativ redus, doctoranda formulează cu deosebită prudenţă un număr de concluzii, comparând rezultatele obţinute la diferiţi parametri prin eco Doppler la cazurile acute şi cronice, încercând totodată explicarea fiziopatologică a fenomenelor circulatorii constante.

În urma cercetărilor efectuate, după opinia doctorandei, ***indicele inflamator*** (debit arterial hepatic/flux hepatic portal) este cel mai fidel indicator de apreciere a evoluţiei hepatitelor virale acute. Scintigrafia cu Tc 99-m fytat în hepatitele virale acute nu aduce informaţii suplimentare investigaţiilor biochimice iar în hepatitele cronice nu poate înlocui puncţia biopsie hepatică.

CONTRIBUŢII LA TRATAMENTUL PATOGENIC AL MENINGITEI CU STROPTOCOCCUS PNEUMONIAE

Conducător ştiinţific : Prof. Dr. Docent Alla Văţă
Doctorand : Erica Rudnic

Tematica abordată este de mare actualitate, deoarece în cadrul meningitelor bacteriene purulente, meningita pneumococică ocupă ca frecvenţă locul doi şi trei ; afectează toate vîrstele (cu precădere vîrstele extreme) ; are o letalitate şi sechelaritate impresionantă, care se menţine la niveluri relativ constante, puţin influenţate de progresele din domeniul antibioterapiei. În ultimile decenii s-a impus atenţiei medicale problema apariţiei şi extensiei, în diferite regiuni ale globului, a tulpinilor de *S.pneumoniae* cu sensibilitate modificată la penicilina G, ponderea acestora în unele ţări europene depăşind în ultimii ani 40%. Apariţia tulpinilor de *S.pneumoniae* multirezistent la antibiotice complică şi mai mult terapia etiologică a acestei meningite, care deseori se prezintă sub formă comatoasă. În faţa limitelor terapiei etiologice, atenţia cercetătorilor s-a îndreptat spre posibilităţile terapiei patogenice şi anume spre substanţele antiinflamatoare. Întrucît antiinflamatoarele steroidiene (AIS) nu au influenţat în mod net prognosticul vital şi funcţional al acestei afecţiuni,studiile au fost orientate spre antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS). Asocierea acestora la antibioterapie a influenţat favorabil parametrii inflamaţiei din lichidul cefalorahidian (LCR), în meningita pneumococică experimentală.

În lucrarea de doctorat este abordat studiul evoluţiei unor parametri ai inflamaţiei meningiene (lucocitorahia, proteino şi glicorahia) la un lot de bolnavi cu meningită pneumococică, trataţi cu penicilină G şi cloramfenicol, la care s-a asociat AINS Rheumavek (diclofenac).

Partea generală a tezei (97 de pagini) formată din 6 capitole expune : datele referitoare la anatomia şi structura histologică a meningelui, proprietăţile fizico-chimice şi citologice ale LCR ; patogenitatea şi sensibilitatea la antibiotice ale pneumococului ; noţiunile de bază privind inflamaţia ; tabloul clinic ; complicaţiile şi sechelele meningitei pneumococice ; diagnosticul ; tratamentul ; prognosticul. Substanţele antiinflamatoare (AIS şi AINS) sunt prezentate pe larg, într-un capitol aparte.

Partea personală (135 de pagini) include două capitole. Capitolul I însumează datele epidemiologice, clinice şi paraclinice referitoare la 82 cazuri de meningită pneumococică internate în Clinica de Boli Infecţioase Iaşi, în decurs de 10 ani. Aceste date reflectă aspectul meningitei determinate de *S.pneumoniae* în regiunile din est ale ţării în perioada respectivă, evidenţiind proporţia mare de cazuri la vîrsta 0-1 an (23%) şi a cazurilor internate în comă (58%), ceea ce poate explica rata mare a deceselor (43,9%). Este de subliniat procentul mic al tulpinilor cu sensibilitate redusă la penicilina G (7,85%) din 51 de tulpini izolate din LCR. Capitolul II reprezintă evaluarea comparativă a eficinţei AINS - Rheumavek şi a AIS - hemisuccinat de hidrocortizon, asociate antibioticoterapiei asupra unor markeri ai inflamaţiei din LCR, lotul martor fiind constituit din bolnavi trataţi cu antibiotice fără asocierea antiinflamatoarelor. Cazurile au fost incluse în studiu prin randomizare cu excluderea formelor comatoase şi cele la copilul sub vîrsta de 10 ani. Asocierea dintre AIS şi AINS la antibioticoterapie grăbeşte în mod semnificativ statistic tendinţa de normalizare a leuco-limfocitorahiei în comparaţie cu lotul martor. S-a remarcat efectul mai mare în cazul AINS asupra reducerii valorilor proteino şi a glicorahiei, proteinorahia secundară fiind cu 12% mai mică comparativ cu valorile martorului. Deşi se corelează eficienţa AINS doar cu modificările induse în cito şi biochimia LCR, fără a face relaţii cu simptomele subiective şi obiective prezentate de bolnav, rezultatele obţinute justifică includerea AINS în schema terapeutică a meningitei cu *S.pneumoniae*, studiile viitoare urmînd a stabili eficienţa clinică a acestora.

Luînd în considerare că cercetarea este prima din ţară în problema eficienţei AINS în meningita pneumococică umană, cît şi faptul că în prelucrarea datelor au fost folosite metode statistice care asigură acurateţea interpretării comparative a rezultatelor, lucrarea poate fi considerată ca un argument important pentru recomandarea asocierii AINS la antibioterapia meningitei pneumococice.

PROFILUL CLINICO-EPIDEMIOLOGIC AL UNOR BOLI INFECŢIOASE TRANSMISIBILE AEROGEN PE TERITORIUL UNEI CIRCUMSCRIPŢII URBANE

Conducător ştiinţific : Prof. Dr. Docent Alla Văţă
Doctorand : Gabriela Diana Chiriac

Bolile infecţioase rămân în pragul mileniului trei una din problemele preocupante de sănătate publică în multe ţări ale lumii.

Teza abordează două boli virale : rujeola şi varicela. Deşi determinate de virusuri din familii diferite, ambele au frecvenţă maximă la vârsta copilăriei, evoluează endemo-epidemic, sunt eruptive, infecţiile acute fiind urmate într-un procent variabil de cazuri de starea de latenţă a virusului a cărei reactivare se poate manifesta tardiv prin PESS în cazul virusului rujeolic şi prin herpes zoster în cazul VVZ. Ambele viroze pot beneficia de vaccinoprevenţie. Aceasta, în cazul rujeolei, e aplicată în prezent pe tot globul, conform programului OMS care are drept scop eradicarea până în anul 2010. Profilaxia varicelei este posibilă prin vaccinoprevenţie care azi este opţională.

Scopul lucrării a constat în evidenţierea patomorfozei epidemiologice şi clinice realizate de vaccinoprevenţia rujeolei – folosind cazuistica din anii 1979-1997 de pe teritoriul unei circumscripţii din municipiul Bacău şi secţia de boli infecţioase a Spitalului Judeţean Bacău.

Prin studiul infecţiei cu VVZ, s-a urmărit redarea imaginii clinico-epidemiologice ale acesteia pe teritoriul unei circumscripţii urbane în perioada 1993-1998.

Partea generală - în capitolul I dedicat rujeolei, oferă o privire cuprinzătoare incluzând aspectele virusologice, patogenice, epidemiologice, clinice, paraclinice şi profilactice, înainte şi după aplicarea vaccinoprevenţiei acestei viroze eruptive majore a copilului. Sunt prezentate vaccinurile, schemele de vaccinare şi rezultatele obţinute în ţara noastră şi în alte ţări.

Capitolul II al părţii generale prezintă, la nivelul cunoştinţelor actuale privind infecţia cu VVZ, patogenia, epidemiologia şi cele două aspecte clinice pe care le realizează varicela şi herpesul zoster.

Sunt, de asemeni, prezentate substanţele antivirale folosibile astăzi în terapia infecţiei cu VVZ cât şi posibilitatea actuală a vaccinoprevenţiei. (În S.U.A., în 1998, 40% dintre copii au fost vaccinaţi.)

Partea personală, oferă o imagine multilaterală privind rujeola în perioada vaccinoprevenţiei 1979-1997, folosind cazuistica de pe teritoriul Dinspensarului nr. 15 Bacău (252 cazuri), Dispensarul rural N. Bălcescu (76 cazuri) şi din secţia de boli infecţioase a Spitalului Judeţean Bacău (2102 cazuri). Astfel sunt prezentate aspectele evolutive ale caracteristicilor epidemiologice (incidenţa anuală, succesiunea valurilor epidemice şi amploarea acestora, sezonalitatea, repartiţia lunară, pe sexe, pe mediul de provenienţă, pe grupe de vârstă), ale celor clinice (intensitatea şi durata febrei, caracterele eruptive, formele clinice, tipul complicaţiilor) şi ale letalităţii, în cursul a trei etape diferite din anii 1979-1997, în decursul cărora s-au modificat atât schemele vaccinale cât şi situaţia demografică (Etapa 1979-1989 corespunde unei rate crescute a natalităţii şi vaccinare antirujeolică prin campanii anuale şi bianuale ; etapa 1990-1994 caracterizată prin scăderea natalităţii şi vaccinare antirujeolică cu o doză de vaccin în campanii bianuale şi etapa 1995-1997 caracterizată prin natalitate scăzută şi introducerea celei de a doua doze de vaccin, la intrarea în clasa I de şcoală.)

Comparând rezultatele obţinute în decursul celor trei etape cu situaţia rujeolei în perioada prevaccinală (1974-1978 cu 2311 cazuri) sunt evidenţiate evoluţiile în timp a unor aspecte speciale ca : rujeola la copilul sub 9 luni, rujeola la adolescent şi adultul tânăr (consecinţa „adultizării") şi rujeola la cazurile cu antecedente de vaccinare antirujeolică. Concluziile formulate în urma studiului apreciază eficienţa vaccinoprevenţiei care constă în scăderea morbidităţii, reducerea procentului de îmbolnăviri la copilul 0-4 ani, benignizarea formelor clinice, reducerea procentului de complicaţii (în special a bronhopneumoniei) şi a procentului de decese la cazurile spitalizate, subliniind totodată necesitatea intensificării măsurilor pentru asigurarea unui procent de acoperire vaccinală peste 95% din copii, în condiţiile de respectare strictă a recomandărilor de păstrare şi manipulare a vaccinului. Explorările E.K.G. şi E.E.G. efectuate în cursul epidemiei de rujeolă din 1997 - arată modificarea traseelor la 17,5% respectiv 40% din cazurile studiate - procent care se încadrează în limitele consemnate în literatură.

Într-un subcapitol sunt redate aspectele epidemiologice, clinice şi de laborator a 95 cazuri de PESS investigate în perioada luată în studiu din judeţul şi municipiul Bacău, subliniindu-se că vaccinoprevenţia rujeolei a redus treptat prevalenţa PESS, astfel că după anul 1993 această complicaţie nu a mai fost semnalată.

Într-un capitol separat sunt redate aspectele clinico-epidemiologice ale infecţiei cu VVZ la populaţia din teritoriul unei circumscripţii urbane sub forma primoinfecţiei -varicela cât şi sub forma reactivării virusului VZ - herpesul zoster în perioada 1993-1998. Sn anii 1993-1998 varicela s-a încadrat din punct de vedere epidemiologic în parametrii din tratatele de specialitate privind endemo-epidemicitatea, apariţia de focare epidemice în grădiniţe, sezonalitatea hivernală, ponderea dominantă 1 - 15 ani vârstă, subliniindu-se absenţa fenomenului de „adultizare" evidenţiat de alţi cercetători.

Studiul, deşi, pe un număr restrâns de cazuri cu herpes zoster tratate cu acyclovir i-au permis autoarei constatarea efectelor favorabile ale acestuia administrat precoce.

Aspectele evidenţiate în studiul rujeolei cât şi cele cu privire la infecţia cu VVZ din teritoriul circumscripţiei urbane şi terapia antivirală aplicată unui lot cu herpes zoster aduc contribuţii la conturarea tabloului clinico-epidemiologic a două viroze eruptive cu transmitere aerogenă, prin datele dintr-un teritoriu din estul ţării din perioada 1979-1997.

NOUTATE

GLICEMIA NORMAL-SUPERIOARĂ ŞI MORTALITATEA LA SUBIECŢII NON-DIABETICI

Un studiu prospectiv multicentric (Whitehall, Paris, Helsinki), prelungit pe o durată de 20 de ani, corelează valorile crescute ale glicemiei cu o rată mai mare de mortalitate la persoanele de vârstă mijlocie. În studiu au fost cuprinşi bărbaţi non-diabetici între 44 şi 55 de ani. Mortalitatea a fost analizată în funcţie de distribuţia procentuală a glicemiei *à jeun* (G0) şi la 2 ore după ingestia de glucoză (G2). După ajustarea în funcţie de vârstă şi alţi factori de risc s-a constatat că subiecţii cu G2 situată în cele 20 procentaje superioare ale distribuţiei şi cei cu G0 la mai mult de 97,5 percentile au avut o mortalitate semnificativ mai mare decât cei cu valori glicemice situate în primele 80 procente. Mortalitatea a fost diferită în funcţie de ţară, cu o nouă confirmare, în ceea ce priveşte mortalitatea cardio-vasculară, a „paradoxului francez", chiar şi la subiecţii cu creştere moderată a glicemiei: 57% în Helsinki, 54% în Whitehall şi doar 31% la Paris. Cealaltă cauză majoră de deces a fost patologia neoplazică: 28% în Finlanda, 31% în Marea Britanie şi 43% în Franţa. Aceste date confirmă efectul nociv al hiperglicemiei asupra mortalităţii cardio-vasculare şi sugerează o asociere între mortalitatea neoplazică şi hiperglicemie. Ele ridică problema legitimităţii renunţării la hiperglicemia provocată în diagnosticul perturbărilor glucidice şi a necesităţii combaterii, pe lângă tabagism, obezitate, alcoolism, şi a obiceiurilor alimentare proaste care pregătesc terenul nu doar pentru diabet dar şi pentru bolile cardio-vasculare şi cancer. (Balkau B. et al., High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men. 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study, *Diab. Care*, 1998, 21, 360-367 ; Harris M.J. et al, Is there a glycemic threshold for mortality risk?, *Diab. Care*, 1998, 21, 331-333)

Carmen Vulpoi

CONTRIBUŢII LA STUDIUL MANIFESTĂRILOR CRANIO-MAXILO-FACIALE ÎN ENDOCRINOPATII. NANISMUL HIPOFIZAR ŞI SINDROMUL TURNER

Conducător ştiinţific : Prof. Dr. Valentina Dorobăţ
Doctorand : Adriana Bălan

Lucrarea vizează o temă de actualitate, pe deoparte legat de faptul că în marea lor majoritate pacienţii cu afecţiunile care fac obiectul studiului se adresează în principal cu speranţa ameliorării tulburărilor staturale şi morfogenetice, iar pe de altă parte în legătură cu insuficienta evaluare a acestora sub aspectul descriptiv al fenotipurilor şi aceasta în strânsă corelaţie cu limitele obiective ale posibilităţilor investigaţionale - aspect subliniat în motivarea opţiunii de către autoare care îşi propune ca prin mijloace multiple, utilizând metode moderne de explorare, într-un sistem de abordare interdisciplinar, să evalueze manifestările cranio-maxilo-faciale la copilul cu nanism hipofizar şi sindrom Turner.

Partea generală a lucrării este structurată în cinci capitole. Capitolul 1 şi 2 este rezervat procesului morfogenetic al viscerocraniului şi de creştere al sistemului dento-maxilo-facial.

Redactarea este concisă, claritatea fiind relevată şi de o ilustrare bine aleasă.

Sunt prezentate repere embriologice necesare înţelegerii diferenţierii şi maturării morfologice a viscerocraniului precum şi factorii care intervin inductor şi reglator. Prin prisma datelor actuale ale literaturii sunt prezentate noutăţi în cunoaşterea suportului genetic al dezvoltării sistemului dento-maxilo-facial.

Capitolul 3 şi 4 abordează problemele de creştere şi dezvoltare fizică generală şi a sistemului dento-maxilo-facial în cele două entităţi clinice studiate precum şi descrierea de tehnici şi norme de evaluare a anomaliilor dento-maxilare. Capitolul 5 expune sintetic posibilităţile actuale şi rezultatele în tratamentul non stomatologic al celor două afecţiuni.

Partea personală este prezentată pornind de la motivaţia şi scopul studiului şi cuprinde în structură loturile martor şi ale subiecţilor cu nanism hipofizar şi sindrom Turner.

Frecvenţa celor două entităţi abordate în cadrul general al endocrinopatiilor cu adresabilitate la vârsta copilăriei şi adolescenţei, repartiţia lor pe sexe şi grupe de vârstă sau medii de provenienţă este comentată sub aspect corelativ, având la bază cazuistica Clinicii Endocrinologice şi a Centrului de Genetică Medicală Umană Iaşi. Cele 40 de cazuri cu nanism hipofizar şi 41 cu sindrom Turner reprezintă o cazuistică bogată în plan naţional şi care conferă semnificaţie rezultatelor studiului autoarei.

Modificările sistemului cranio-maxilo-facial sunt integrate dezvoltării fizice generale şi prudent comentate sub aspectul relevanţei corelative cu parametrii dezvoltării fizice generale. Abordarea complexă a faptelor studiate printr-o metodologie diversă şi modernă conferă studiului o valoare reală cu înalt coeficient de obiectivitate. Autoarea utilizează relaţiile oferite de explorarea computertomografică şi echotomografică a cazurilor, metode utilizate restrâns până în prezent, precum şi contribuţia metodelor morfometrice în cunatificarea modificărilor constatate şi valoarea lor în supravegherea tendinţelor de evoluţie a acestora. Reţine atenţia şi intenţia de prezentare a unui bilanţ preliminar al rezultatelor tratamentului cu rhGH, care ar putea reprezenta o reuşită în tratamentul tulburărilor dismorfogenetice din cele două afecţiuni studiate.

Concluziile generale ale studiului sunt formulate concis şi sunt riguros susţinute de faptele cercetării. Lucrarea are un suport ilustrativ bogat, referirile bibliografice sunt numeroase şi de actualitate cuprinzând practic toate domeniile în relaţie cu tema lucrării.

RECENZIE

ENGLISH FOR MEDICINE AND PHARMACY

Cavallioti Publishing House - The British Council - Bucharest, 1999

Lucrarea colectivă *English for Medicine and Pharmacy* apărută în 1999 la Bucureşti, Cavaliotti Publishing House, The British Council, se numără printre scrierile care au ca scop achiziţionarea terminologiei medicale de către specialiştii sau viitorii specialişti din domeniul medicinei şi farmaciei.

Structurată în „18 units", fiecare dintre lecţii având 3-4 subdiviziuni (sections), cartea *English for Medicine and Pharmacy* are meritul de a fi un material didactic util prezentat într-o manieră atrăgătoare, în primul rând prin alegerea de către autori a unor teme interesante ca de pildă: *The Euthanasia War* (p. 42-45), *Laser Surgery* (p. 53-57), *Controversial Topics in Medicine* (p. 104-107) etc.

Atractivitatea materialului este sporită de maniera de abordare a tematicii şi de exersarea problemelor de gramatică şi vocabular.

Exerciţiile lexico-gramaticale vehiculează termenii medicali utilizaţi în texte iar seturile de întrebări au atât rol de sistematizare cât şi de a provoca apariţia unor răspunsuri în care opiniile proprii ale interlocutorilor determină utilizarea unui lexic bogat şi mai ales cunoşterea mecanismelor complexe ale englezei medicale.

O altă secţiune care generează „implicarea" receptorului în miezul temei propuse de profesor este „evaluation" unde avem întrebări de tipul: „What have you done in this unit ? What have you learn from it? What did you enjoy about it? Have you any criticism of it? Have you any recommendations or suggestions for doing it differently? etc.

Dacă studentul căruia i s-au adresat aceste întrebări răspunde cu sinceritate, atunci încercarea profesorului de a stabili o bază de date pentru aprecierea utilităţii materialului prezentat sau pentru îmbunătăţirea ulterioară a manualului justifică integrarea acestei rubrici în economia lecţiei.

Interesantă prin tematică, cu dialoguri vii şi multiple exerciţii lexico-gramaticale, întrebări şi rezumate, apărută în condiţii grafice excelente, lucrarea colectivă *English for Medicine and Pharmacy* (la redactarea căreia au contribuit substanţial colegii noştri lector dr. Anca Colibaba şi lector drd. Radu Cozmei de la Catedra de Limbi Moderne a Facultăţii de Medicină Generală a Universităţii de Medicină şi Farmacie „Gr. T. Popa" Iaşi) este o apariţie editorială binevenită de care vor beneficia, în primul rând studenţii medicinişti, dar şi toţi cei interesaţi de învăţarea terminologiei medicale în limba engleză.

Mariana Flaişer

MANIFESTĂRI ŞTIINŢIFICE

AL DOILEA SIMPOZION NAŢIONAL „FACTORI DE RISC CARDIOVASCULAR LA VÂRSTNICI"

Iaşi, 4-6 noiembrie 1999

Al II-lea Simpozion Naţional cu tema: „Factori de risc cardiovascular la vârstnici" a avut loc în zilele de 4-6 noiembrie 1999, în organizarea Universităţii de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi, Facultatea de Medicină Stomatologică şi a Secţiilor de Geriatrie, Medicină Internă, Medicina Familiei, ale Societăţii de Medici şi Naturalişti Iaşi. Contribuţia cadrelor didactice ale Universităţii de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi şi a medicilor de la Institutul Naţional de Geriatrie şi Gerontologie „Ana Aslan" a fost substanţială. Succesul ştiinţific s-a datorat, în aceeaşi măsură cadrelor didactice de la Universitatea de Medicină şi Farmacie Timişoara, Cluj Napoca, Tg. Mureş, Craiova, Bucureşti. Simpozionul s-a bucurat de participarea activă a domnilor Acad. Constantin Bălăcenu Stolnici şi Ioan Haulică, preşedinţi de onoare ai acestei prestigioase întâlniri ştiinţifice. Preşedintele simpozionului a fost Prof.dr. Jan Hurjui, vicepreşedinţi Prof.dr. Adrian Cosovanu şi Prof.dr. George Ioan Pandele.

Lucrările s-au desfăşurat, în paralel, în Aula U.M.F. şi S.M.N. A existat şi o sesiune de postere. Discuţiile pe marginea comunicărilor au adus completările de rigoare sau au subliniat unele dintre contribuţiile participanţilor. „Masa rotundă" intitulată: „Geriatria - perspective", organizată de INGG „Ana Aslan" a fost coordonată de către doamna dr. Maria Georgescu , director medical al INGG. O importantă contribuţie la buna desfăşurare a acestei sesiuni ştiinţifice a avut-o şi domnul dr. Constantin Bogdan, geriatru, directorul Spitalului de Geriatrie şi Boli Cronice „Sf. Luca" Bucureşti. Remarcăm numărul mare de medici de la INGG „Ana Aslan" (peste 20) prezenţi cu postere, comunicări în plen, participanţi la „Masa rotundă". Au participat cu conferinţe Prof.dr. Ioan Branea (Timişoara), Prof. dr. Pàll Kikeli (Tg. Mureş), şef lucr. dr. Viorel Pârvulescu (Craiova), dr. Cornelia Bala (Cluj Napoca) care a susţinut conferinţa domnului Prof.dr. Nicolae Hâncu care nu a putut participa fiind în ultimul moment indisponibil unui drum la Iaşi.

Colegii din Iaşi au onorat simpozionul cu lucrări ştiinţifice de înalt nivel iar prezenţa pe Secţiuni , la discuţii, a fost permanentă pe măsura comunicărilor. Clinica a V-a Medicală a contribuit esenţial la succesul Simpozionului, fiind şi organizator important alături de Clinica a III-a şi a VI-a Medicală Iaşi. Organizatorii din partea Medicinii generale/ Medicina de familie ne-au ajutat substanţial. De asemenea Firmele de Medicamente, Instituţii şi Colegiul Medicilor. Sunt de menţionat clinica a IV-a Medicală, Clinica de Endocrinologie, Clinica de Urgenţe Medicale, Clinica de Neurologie - Spitalul de Rucuperare, disciplinele de Fiziologie, Fiziopatologie, Biologie Celulară, Biochimie, Epidemiologie, Clinica de Diabet, Medicina Internă de Ambulator, clinici aparţinând Facultăţii de Medicină Stomatologică şi nu în ultimul rând profesorilor de la Facultatea de Farmacie, profesori de Farmacologie de la Facultaţile de Medicină generală şi Medicină Stomatologică. Spitalul C.F. Iaşi a participat prin medici din reţeaua MTTC, nu numai ca organizatori ci şi cu lucrări (Medicina Internă şi Chirurgia).

A fost un simpozion cu o contribuţie importantă la tema propusă. El s-a desfăşurat sub semnul: „Anul internaţional al persoanelor vârstnice - 1999". Deschiderea a fost realizată de Prof.dr. Carol Stanciu, rectorul UMF „Gr.T. Popa" Iaşi. S-a reuşit publicarea unui volum de rezumate (română şi engleză) care s-a înmânat participanţilor odată cu mapa simpozionului.

Închiderea lucrărilor a însemnat şi o serie de concluzii care au fost prezentate în plen şi au beneficiat de constribuţii ale unora dintre invitaţii noştri: domnul Acad. Constantin Bălăceanu Stolonici, domnul Prof. Pàll Kikeli (şi în calitatea sa de consilier al Ministrului Sănătăţii), domnul dr. Constantin Bogdan (şi în calitatea sa de fervent susţinător al Geriatriei româneşti). Au mai participat, doamna dr. Aurelia Curaj, preşedinta Fundaţiei „Geron" (aşezământ pentru ocrotirea vârstnicilor) din Bucureşti şi doamna dr. Nicoleta Văcăreşteanu, redactor al Revistei „Viaţa Medicală"

Concluziile simpozionului: factorii de risc cardiovascular la vârstnici au particularităţi ce necesită o profilaxie şi un tratament concordant cu achiziţiile ştiinţifice actuale; specialitatea geriatrie ocupă un loc prioritar în asistenţa medicală în general şi în aceea a vârstnicilor în particular; creşterea numerică a vârstnicilor este o constatare multicentrică şi ea obligă la a fi pregătiţi şi pentru asistenţa medicală de ambulator şi spitalicească; România are o prioritate care trebuie onorată şi dezvoltată în forul tutelar (INGG „Ana Aslan") prin asistenţa în serviciul de Geriatrie al spitalului „Sf.Luca" din Bucureşti, prin cea din centrele mari universitare ale ţării; învăţământul geriatric trebuie consolidat şi sunt necesare programe care să asigure didactic, mai ales învăţământul cu studenţii şi rezidenţii; învăţământul postuniversitar (cursurile şi stagiile de scurtă durată) se desfăşoară, conform cu un program al Rectoratului UMF Iaşi deocamdată şi trebuie extins; INGG „Ana Aslan", participant important la simpozion propune o colaborare, în toate planurile, cu învăţământul geriatric de la Iaşi pentru un plan naţional unitar de învătământ coordonat de cadrele didactice din UMF Iaşi şi de INGG, cadre care să fie specialişti sau primari de Geriatrie; se consideră necesară o moţiune a simpozionului către Ministerul Sănătăţii şi Ministerul Educaţiei Naţionale care să solicite repunerea în drepturi a geriatrilor ca singuri specialişti cu drepturi în asistenţa de specialitate şi în învăţământul geriatric; asistenţa geriatrică în teren necesită îngrijiri paliative extinse care, deasemenea, să fie coordonate de geriatri. Simpozionul a fost un succes şi este un reper pentru modul cum ar trebui să ne reorganizăm şi să ne apărăm împotriva acelora care au interese contrare protecţiei vârstnicilor prin aceea că ignoră prezenţa specialiştilor şi a specialităţii şi încercă să o deturneze către o dezorganizare, programată, în opoziţie cu ceea ce au făcut până acum unităţile geriatrice din Bucureşti; vom înainta forurilor abilitate toate solicitările noastre, reieşite din discuţiile de la „Masa rotundă" organizată la Iaşi de către INGG „Ana Aslan". Nu în ultimul rând este nevoie de o dotare şi o finanţare adăugată sponsorizării asistenţei vârstnicilor.

J. Hurjui

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2000 - vol. 104, nr. 1

PRIMA CONFERINŢĂ NAŢIONALĂ ASUPRA FARMACODEPENDENŢEI

Câmpulung Moldovenesc, 6-9 octombrie 1999

În cadrul natural deosebit oferit de localitatea Câmpulung Moldovenesc s-a desfăşurat ***„Prima Conferinţă Naţională asupra Farmacodependenţei"***.

Conferinţa a reunit circa 180 de specialişti farmacologi, biologi, chimişti, jurişti, psihologi etc. din toate centrele universitare cu facultăţi de profil din ţară, precum şi medici din numeroase spitale judeţene (Piatra Neamţ, Suceava, Botoşani, Tulcea etc.).

A participat de asemenea o delegaţie de 8 persoane din Republica Moldova reprezentând Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „N. Testemiţanu" din Chişinău şi spitalul din Bălţi, precum şi reprezentanţii vieţii medicale din Cernăuţi (Ucraina).

Manifestarea a fost onorată şi de participarea domnului profesor Richard Meyer, preşedintele Asociaţiei Europene de Somatoanaliză şi a avut în program şi lucrări ale unui colectiv din Ungaria, condus de prof. dr. Zsolt Demetrovici.

Conferinţa s-a bucurat de atenţia forurilor ştiinţifice naţionale. Academia Română fiind reprezentată de domnul academician prof. dr. Constantin Romanescu (Iaşi), precum şi de interesul manifestat de Ministerul Sănătăţii, de primăria oraşului, de prefectura oraşului Suceava şi conducerea Inspectoratului Judeţean a Ministerului de Interne Suceava.

Lucrările reuniunii au cuprins conferinţa în plen: relaţii dintre stres şi farmacodependenţă (acad. prof. dr. Ion Baciu); mecanisme moleculare implicate în addicţia la opiacee (prof. dr. Mihai Nechifor); corelaţii fiziopatologice şi terapeutice în alcoolodependenţă (prof. dr Vasile Chiriţă); acamprosatul şi dependenţa alcoolică (prof. dr. Vlaicu Şandor); addicţia - o tentativă de definire teoretică (prof. dr. Petru Boişteanu şi colaboratorii); dependenţa de polisubstanţe (prof. dr. Victor Voicu, V. Daniel şi Emilia Lunguţ) etc.

Prof. dr. Richard Meyer a susţinut conferinţa „Psihoterapia socio şi somatoanalitică", iar prof. dr. Constantin Romanescu s-a referit la „Psihologia şi psihiatria medicamentului în perspectiva istoriei medicinii" făcând numeroase referiri la istoria farmacodependenţei şi a viziunilor filozofice şi medicale asupra acesteia.

În luările lor de cuvânt prof. dr. A. Lăzărescu (Timişoara) şi prof. dr. D. Prelipceanu (Bucureşti) şi V. Guţu (Chişinău) au menţionat multe din problemele şi dificultăţile ivite în abordarea terapeutică a farmacodependenţei.

Au fost prezentate lucrări asupra principalelor aspecte ale farmacodependenţei întâlnite actualmente, accentuându-se asupra multitudinii de substanţe ce pot genera acest fenomen (opiacee, etanol, nicotina, benzodiazepine etc.)

Progresele terapeutice (ex.: utilizarea acamprosatului, a tioneptinei etc.) au fost discutate prezentându-se şi rezultatele înregistrate din aplicarea practică a acestei terapii la pacienţi din ţara noastră.

Această primă Conferinţă Naţională în domeniu, a permis să se releve atât complexitatea mecanismelor moleculare ce intervin la nivel neuronal în fenomenul de farmacodependenţă cât şi multitudinea de parametri psihosociali ce trebuiau luaţi în consideraţie.

Departe de a fi un fenomen izolat, farmacodependenţa este o mare problemă pentru întreaga societate şi nu numai pentru sistemul medical.

Această manifestare ştiinţifică a arătat că numai prin colaborarea strânsă a tuturor factorilor responsabili (prin împletirea strânsă a cercetării cu practica terapeutică) se poate ajunge la limitarea consecinţelor umane şi socio-economice ale acestui fenomen.

În cadrul conferinţei, a avut loc adunarea generală de construire a **Societăţii Române de Farmacodependenţă (SRF),** societate care îşi propune să reunească eforturile tuturor celor ce au preocupări în acest domeniu şi să organizeze periodic manifestări ştiinţifice referitoare la această problemă importantă a societăţii contemporane. S-a propus să se organizeze şi în România (în mod similar cu marea majoritate a ţărilor europene) a unei **reţele de centre de cercetare şi tratament a farmacodependenţei,** finanţată de Ministerul Sănătăţii şi să se amelioreze educaţia sanitară (îndeosebi în rândul tinerilor) pentru reducerea extinderii acestui flagel.

M. Nechifor

NOUTATE

SENSIBILITATEA LA GLUCOCORTICOIZI - DETERMINATĂ GENETIC ?

În patologie sunt cunoscute două forme de rezistenţă la glucocorticoizi : localizată la un organ sau ţesut (ca în astmul bronşic sau poliartrita reumatoidă) şi generalizată - rezistenţa familială la glucocortiocizi (RFG). Pornind de la faptul că în RFG s-au identificat mutaţii ale genei receptorului glucocorticoid (RG), un grup olandez a cercetat dacă într-o populaţie martor există un polimorfism al RG care ar putea explica variaţiile individuale ale sensibilităţii la corticoizi. Lotul de studiu a fost alcătuit din 200 subiecţi vârstnici sănătoşi, cărora li s-a făcut un test nocturn de frenaj cu dexametazonă. Majoritatea subiecţilor au avut un răspuns normal, cu scăderea semnificativă a cortizolului matinal, dar 9,3% subiecţi prezentau, în pofida unui nivel comparabil al dexametazonei sanguine, valori normale ale cortizolului, martore ale unei „corticorezistenţe". Aceşti subiecţi prezentau o serie de mutaţii genice care ar putea fi responsabile de relativa rezistenţă. Mai mult, la 6% din subiecţi s-a identificat o mutaţie particulară care s-a dovedit a induce o sensibilitate crescută la glucocorticoizi. Deşi existenţa modificărilor activităţii RG nu a putut fi demonstrată fără echivoc *in vitro*, aceste studii deschid o nouă perspectivă practicianului - confirmarea rolului acestui polimorfism genic ar putea permite prezicerea apariţiei precoce a efectelor nedorite ale cortizolului şi ajustarea dozelor de glucocorticoizi în funcţie de sensibilitatea individuală. (Koper J.W. et al., Lack of association between five polymorphisms in the human glucocorticoid receptor gene and glucocorticoid resistance, *Human Genetics*, 1997, 99, 663 ; Huizenga N.A.T. et al., A polymorphism in the glucocorticoid receptor gene may be associated with an increased sensitivity to glucocorticoids in vivo, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1998, 83, 144)

Carmen Vulpoi

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2000 - vol. 104, nr. 1

AL DOILEA CONGRES EUROPEAN DE FARMACOLOGIE
Budapesta, 3-7 iulie 1999

Unul dintre evenimentele deosebite ale vieţii ştiinţifice medicale din acest an a fost „Al Doilea Congres European de Farmacologie" desfăşurat între 3-7 iulie 1999 la Budapesta, ce a marcat stadiul dezvoltării acestei ample ştiinţe la sfârşit de secol şi de mileniu şi a conturat perspectivele de dezvoltare ale viitorului deceniu. Manifestarea găzduită de Kongresz Center din Budapesta a fost una densă ştiinţific şi s-a bucurat de prezenţa unui număr însemnat de personalităţi ale medicinii din ultimele decenii ale acestui secol, între care laureaţii premiului Nobel pentru Medicină şi Fiziologie, Julius Axelrod şi Bengt Samuelsson.

Congresul a cuprins **52** de simpozioane în cadrul căruia s-au prezentat oral circa **400** de lucrări, **7** conferinţe în plen (Plenary Lectures) susţinute de J. Axelrod, B. Samuelsson, S. Moncada, G. Pepeu, T. Godfraid, B P. Vanhoutte şi E. Rattin şi peste **1000** de postere. Tematica a fost deosebit de diversă atingând numeroase probleme de vârf ale farmacologiei şi farmacoterapiei. Dintre acestea menţionăm atenţia deosebită acordată, farmacologiei endoteliului vascular, farmacoterapiei diabetului zaharat, diferitelor substanţe endogene active (histamina, icosanoizi, peptide, GABA etc.) şi antagoniştilor la nivel de receptor ale acestora, gama hidroxibutiratului ca neurotransmiţător, inhibitorilor enzimei de conversie, abordările farmacoterapeutice ale bolii Alzheimer, inflamaţiei neurogenice, progreselor în farmacologia receptorilor şi a canalelor ionice, sistemului adenozinic şi al medicamentelor care-l influenţează, progreselor în terapia astmului bronşic şi îndeosebi inhibitorilor selectivi de PDE IV (fosfodiesterază IV), mecanismelor de acţiune în neurofarmacologie şi farmacologia comportamentului (Behavioral Pharmacology).

Substanţele care produc farmacodependenţe şi îndeosebi canabinoidelor şi sistemului receptorilor opinoizi le-a fost acordat un loc special ca şi inhibării selective a unor enzime cum sunt COX1 şi COX2 sau a colinesterazelor, cu toate implicaţiile lor în terapeutică. În domeniul farmacologiei sistemului adrenergic, au fost urmăriţi în mod particular receptorii b-3 şi implicaţiile lor metabolice

În simpozionul consacrat noilor progrese în farmacologia diabetului şi obezităţii (moderat de prof. R. Donnelly, Marea Britanie) au fost prezentaţi inhibitori selectivi de PKC (Protein Kinaza C) ca o nouă cale terapeutică pentru complicaţiile vasculare ale diabetului zaharat, utilizarea antagoniştilor b-3 adrenergici în terapia aceleeaşi boli, precum şi rezultatele obţinute în terapia antidiabetică cu sibutramină.

Expunerea magistrală a lui Salvador Moncada asupra oxidului nitric şi multitudinea de alte lucrări care au urmat pe această temă, au arătat că acest subiect constituie unul dintre capetele de afiş ale cercetării ştiinţifice şi după atribuirea premiului Nobel în domeniu. Ca o paranteză, destui dintre cei prezenţi la Congres consideră că Moncada, deşi îndreptăţit să-l primească după fructuoasele cercetări în domeniu, a fost privat de acest premiu. Se poate considera că şi în domeniul icosanoizilor, S. Moncada ar fi putut fi onorat cu acelaşi premiu după cercetările în domeniul prostaciclinei.

A fost relevat rolul oxidului nitric în numeroase ţesuturi şi organe, dar endoteliul vascular rămâne cel mai important. Interacţiunile dintre oxidul nitric şi anionii superoxid a fost pe larg explicată. De altfel, un întreg simpozion (moderat de P. Vanhoute, Franţa şi R. Gryglrwsky, Polonia) a fost consacrat disfuncţiilor endoteliale şi farmacologiei endoteliului. Dintre datele cu o deosebită consecinţă pe plan terapeutic remarcăm:

- Stimularea sintezei de oxid nitric endotelial de către tatrahidrobiopterină (BH4). Această substanţă ar putea fi un preţios medicament în cercetarea disfuncţiilor endoteliale induse de hipercolesterolemie, hiperglicemie, fumat etc. (Z. Katusic, SUA).
- Ang II stimulează NAD(P)H oxidazele în celulele endoteliale, creşte producerea de radical superoxid. În această direcţie terapia cu inhibitori ai enzimei de conversie, ar putea căpăta noi perspective terapeutice;
- Antagoniştii endotelnici pe receptori ETA şi ETB scad TA şi dilată vasele coronare, având în acelaşi timp şi un efect hemodinamic favorabil în insuficienţa cardiacă. (T.F. Luscher, Elveţia).

Farmacodependenţele au constituit şi ele o temă majoră. În acest sens, un simpozion a fost consacrat gama-hidroxibutiratului (GHB) ca neurotransmiţător şi rolul acestuia în farmacodependenţe. Maitre şi colab. (Franţa) au arătat distribuţia acestei substanţe în creier şi rolul enzimei succinic semialdehid reductaza în sinteza neuronală a GHB. Colombo şi colab. (Italia) au prezentat date care atestă că GHB reduce în cercetări experimentale consumul de etanol, şi ameliorează simptomele din cadrul sindromului la abstinenţă la subiecţii dependenţi de etanol. În studii clinice, Lesh şi colab. (Austria) au arătat că doze de 50-100 mg/kg/zi de GHB au acelaşi efect. Substanţa are efect de a nu fi sedativă. Ea deprimă puternic, transmisia glutaminergică în SNC, acesta fiind mecanismul principal prin care se ameliorează simptomele din cadrul sindromului de abstinenţă. Szinaki şi colab. (SUA) au adus date noi asupra mecanismelor moleculare ale farmacodependenţei de nicotină, arătând existenţa unei componente muscarinice şi a uneia glutaminergice în mecanismul de recompensă implicat în această farmacodependenţă.

Au existat şi simpozioane consacrate farmacocineticii, aşa cum a fost cel dedicat legării medicamentelor de proteinele plasmatice şi importanţei acestui proces pentru practica terapeutică.

Z. Kokaia (Suedia) a relevat rolul neurotropinelor (BDNF, NGF şi neurotropina) ca agenţi anticonvulsivanţi naturali şi a indicat perspectivele de utilizare terapeutică (mai ales în epilepsii posttraumatice). Mody (SUA) şi Steinlein (Germania) au prezentat anomaliile de canal ionic neural implicate în patogenia epilepsiilor şi consecinţele terapeutice ce decurg din aceasta.

Domeniul icosanoizilor s-a dovedit şi la acest congres un câmp fertil de cercetare. Aşa după cum a remarcat B. Samuelsson, descoperirea celor două izoenzime ale ciclooxigenazei (COX_1 şi COX_2) a modificat concepţia noastră despre aniinflamatoarele nesteroidale şi efectele lor secundare. Antagoniştilor peptidoleucotrienici (deveniţi deja medicaţie antiasmatică) li se acordă atenţie şi pentru potenţialul terapeutic în alte domenii ale patologiei.

În simpozionul consacrat farmacologiei gastrointestinale (moderat de K.D. Rainsford, Marea Britanie şi G. Mozsik, Ungaria), s-a arătat rolul factorilor de creştere (ex. hepatocyte growth factor) în protecţia faţă de acţiunea ulcerogenică a antiinflamatoarelor nesteroidale (Halter şi Tarnawski, SUA), precum şi rolul gastroprotector al antagoniştilor receptorilor H3, în unele forme de agresiune la nivelul mucoaselor gastrice (Caruzzi, Italia).

Două simpozioane au fost consacrate farmacologiei aparatului respirator. În primul dintre ele (moderat de F.P. Nijkamp, Olanda) s-a relevat importanţa tachikininelor ca factori proinflamatori şi bronhoconstrictori şi rolul lor în astmul alergic precum şi posibilitatea de modelare a expresiei genice ale acestor tachikinine. S-a evidenţiat şi rolul unor factori de creştere ca NGF (nerve growth factor) şi SCF (stem cell factor) în producerea infiltraţiei cu mastocite la nivelul aparatului respirator la subiecţii astmatici (N. Frussand, Franţa; Folkerts şi NijKamp, Olanda) au arătat rolul unor factori produşi în epiteliul căilor aeriene în inhibarea bronhoconstricţiei şi producerea relaxării musculaturii netede a acestor căi. Aceşti factori au fost denumiţi epithelium-derived relaxing factors (EpiDRFs). Cei doi autori au notat dintre aceşti EpiDRFs îndeosebi rolul oxidului nitric şi al PGE2. S-a subliniat rolul integrităţii epiteliului căilor respiratorii în combaterea bronhoconstricţiei precum şi faptul că toţi factorii care distrug epiteliul respirator (ex. fumatul) favorizează bronhoconstricţia.

Cel de-al doilea simpozion orientat în această direcţie a pus accentul pe inhibitori selectivi ai fosfodiesterazei IV (PDE IV). P. Barnes (Marea Britanie) a arătat importanţa descoperirii de inhibitori selectivi pentru PDE IV, enzimă care se găseşte la nivelul căilor aeriene. Aceşti inhibitori pot realiza o inhibiţie semnificativă a activităţii acestei enzime *in vivo* la doze netoxice şi crescând concentraţia cAMP să relaxeze musculatura netedă respiratorie. J.E.Sonness (Marea Britanie) a arătat potenţialul antiastmatic al acestor agenţi. Sinteza lor a plecat de la vechile date care arătau că teofilina nu reuşeşte la dozele terapeutice decât o inhibare de 5-10% din activitatea fosfodiesterazei. Alte date noi au arătat existenţa a cel puţin 9 fosfodiesteraze cu sensibilităţi diferite la diverşi inhibitori şi dispoziţii variabile în ţesuturile din corpul uman. PDE IV se găseşte şi la nivelul eozinofilelor şi neutrofilelor iar în muşchiul neted respirator există un amestec de PDE IV şi PDE III.

M. Nechifor

NOUTATE

ORLISTAT - UN NOU MEDICAMENT ÎN TRATAMENTUL OBEZITĂŢII

Incidenţa obezităţii s-a dublat în ultimii zece ani, căpătând proporţii apreciabile şi fiind asociată cu o semnificativă co-morbiditate. Orlistat este un inhibitor al lipazei intestinale utilizat în tratamentul obezităţii. Recentele teste au demonstrat beneficiul orlistatului utilizat alături de o dietă hipocalorică (săracă în grăsimi) în facilitarea pierderilor în greutate şi menţinerea lor pe termen lung. Pacienţii trataţi cu orlistat au avut o pierdere în greutate mai mare comparativ cu lotul placebo. După 24 de luni de tratament, pierderile de peste 5% s-au menţinut la un mare număr de pacienţi trataţi cu acest medicament. Aceasta a fost însoţită de semnificative reduceri ale factorilor de risc cardiovascular (colesterol, LDL colesterol, raport LDL / HDL colesterol). Principalele efecte adverse sunt legate de malabsorbţia lipidică, cu pierderi ale vitaminelor liposolubile şi a altor compuşi. Orlistatul ca tratament al obezităţii poate aşadar favoriza scăderi moderate în greutate la aproximativ o treime din pacienţi, şi mai important, contribuie la menţinerea lor cu beneficii medicale majore. (Cahill A., Lean M.E., Review article: malnutrition and maltreatment-a comment on orlistat for the treatment of obesity, *Aliment Pharmacol Ther*, 1999, 13, 8, 997-1002)

Dan Lupaşcu

NOUTĂŢI

CLASIFICAREA ABC A RECEPTORILOR GABA

GABA este principalul neurotransmiţător inhibitor în sistemul nervos central al vertebratelor. Iniţial, au fost descoperiţi receptorii $GABA_A$ ionotropici, bicuculin senzitivi, asociaţi canalelor de Cl^- şi, mai apoi, receptorii $GABA_B$ metabotropici, baclofen senzitivi, care sunt cuplaţi la canalele de Ca^{2+} şi K^+, via proteina G, la sistemele mesagerilor secunzi. În 1964, Johnston şi colab. au identificat receptorii $GABA_C$ insenzitivi atât la bicuculină cât şi la baclofen şi asociaţi porilor de Cl^-. Recent, aceşti receptori au fost identificaţi cu precizie la nivelul interneuronilor retinieni de tip amacrin. Pe de altă parte, comitetul IUPHAR, care se ocupă de acest neurotransmiţător, recomandă evitarea termenului $GABA_C$ şi publică, în Pharmacological Revue, o clasificare complicată cu şase clase de receptori $GABA_A$ şi, de asemenea, mai multe clase de receptori $GABA_B$. Argumentele IUPHAR sunt : unificarea celor două clase de receptori ionotropici şi extinderea clasificării alfabetice spre $GABA_D$ etc., argument care nu este valabil şi în cazul receptorilor serotoninergici. Autorul acestui articol pledează pentru clasificarea ABC invocând argumentul farmacologic al descoperirilor iniţiale, respectiv sensibilitatea la bicuculină şi baclofen, receptorii $GABA_C$ nefiind senzitivi la acestea. Funcţional, receptorii $GABA_C$ s-au dovedit de 10 ori mai sensibili decât $GABA_A$. Structural, receptorii $GABA_A$ sunt formaţi din subunităţi hetero-oligomerice a, b şi g, în timp ce receptorii tip C sunt structuri homo-oligomerice cu trei subunităţi r diferite. Histologic, receptorii $GABA_A$ se găsesc în tot sistemul nervos central, în timp ce receptorii C sunt strict asociaţi sinapselor axonice şi dendritice ale neuronilor bipolari cu interneuronii retinieni. În plus, receptorii $GABA_C$ şi $GABA_A$ nu se asociază pentru a forma receptori hibrizi. Pe aceste criterii, autorul consideră mai utilă clasificarea ABC, estimând că, pentru viitor, ea nu va constitui decât „ABC”-ul pentru receptorii GABA. (Bormann J., *Trends. Pharmacol. Sci.*, 2000, 21, 1, 16-19)

Georgiana Roxana Tauşer

ACIZII GRAŞI SATURAŢI ŞI DIABETUL TIP 2

Autorul studiază influenţa dietei bogate în acizi graşi saturaţi asupra pacienţilor cu diabet tip 2. După o dietă de trei săptămâni se observă o scădere a colesterolului total cu 11-16% la cei care au primit mai mult acid stearic şi nici o modificare a nivelului colesterolului la cei cu dietă bogată în acid palmitic. Ambele diete nu influenţează nivelul glicemiei şi al trigliceridelor. Autorul mai studiază şi efectul acut al administrării aceloraşi acizi graşi, constatând că creşterea trigliceridelor este semnificativ mai mare la 480 minute după administrarea prânzului de acid palmitic. S-ar putea ca perioada de observaţie de 8 ore să nu fie foarte semnificativă, studiul sistematic al lipemiei postprandiale necesitând experimente mai extinse. (Storm H.K., *Danish Medical Bulletin*, 1999, 46, 439-439)

Georgiana Roxana Tauşer

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2000 - vol. 104, nr. 1

MEDICINA ŞI CULTURA

TERMINOLOGIA MEDICALĂ ÎN PRIMELE ZIARE ROMÂNEŞTI (*ALBINA ROMÂNEASCĂ*)

Mariana Flaişer
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr. T. Popa” Iaşi
Facultatea de Medicină Stomatologică
Disciplina de Limbi moderne

MEDICAL TERMINOLOGY IN THE FIRST ROMANIAN NEWSPAPERS (*ALBINA ROMÂNEASCĂ*) (Abstract) : An interest for the spreading information pertaining the different scientific domains is obvious in the first Romanian newspapers and especially in *Albina românească*, at the beginning of the 19th century. Medicine was, and still is, one of the „atractive” sciences from the perspective of journalists. From a linguistic point of view the medical data included in the „curiosities column” of *Albina românească* are indicative of the initial stage in the creation of the Romanian medical terminology and especially a of the frequency and the use of medical terms, most of which belonged to the group of Latin Romance neologisms.

Terminologia medicală reprezintă totalitatea cuvintelor prin care „vorbirea” specialiştilor domeniului este individualizată între „vorbirile caracteristice unor grupuri sociale sau profesionale” (1). Prin unele trăsături comune, mai ales prin existenţa unor cuvinte cu un înalt grad de specificitate (şi din această cauză greu de decodat în afara grupării profesionale), limbajele speciale, denumite de E. Coşeriu „limbi speciale” „se aseamănă cu argourile” ... întrunind şi unele şi celelalte calitatea de „limbi secrete” (2). Se impune o delimitare între limbile secrete numite cu titlu generic argouri, la baza cărora se află o acţiune conştientă de încifrare a sensului vocabulelor şi celelalte „limbi secrete” între care se includ „limbile speciale” (profesionale) al căror vocabular nu poate fi realizat decât prin selecţia arbitrară a unor termeni specifici unui domeniu sau altuia. Prin urmare, în timp ce în cazul argourilor există o mai mare libertate de selecţie a elementelor de vocabular şi încifrarea lor este voită, în cazul „limbilor speciale” libertatea de alegere a termenilor este limitată de caracterul abstract al noţiunilor şi realităţilor de denumit dintr-un domeniu ştiinţific, în general, în cazul de faţă, din domeniul medical.

Astfel, problema circulaţiei termenilor medicali trebuie discutată în raport cu limbajul natural sau cu alte variante terminologice.

Articolul din presă reprezintă, din acest punct de vedere planul unor interferenţe lexicale, locul unde termenii ştiinţifici pot evada din sfera terminologică proprie şi pot pătrunde în limba comună sau în alte „limbaje” profesionale.

În perioada de formare şi fixare a unei terminologii ştiinţifice, presa reprezintă un factor important de răspândire a neologismelor în general (3) şi a termenilor ştiinţifici medicali în particular.

Trebuie precizat că în structurarea terminologiei medicale, rolul fundamental revine, în primul rând, lucrărilor ştiinţifice din domeniu (tratate, manuale, lucrări de popularizare a ştiinţei medicale). În al doilea rând, un rol însemnat în formarea terminologiei ştiinţifice a domeniului îl are presa românească.

Luând în discuţie ziarele româneşti din secolul al XIX-lea, trebuie făcută delimitarea între ziarele de informaţie generală şi ziare specializate, aparţinând strict domeniului medical.

Este de netăgăduit că rolul preponderent în conturarea şi fixarea terminologiei medicale a revenit presei de specialitate (4).

Aceste publicaţii au apărut mai târziu decât primele ziare româneşti *Albina românească*, Iaşi, 1829 şi *Curierul românesc*, Bucureşti, 1829. Prin urmare, în procesul complex de alcătuire a limbajului medical este necesară înregistrarea circulaţiei, la un moment dat, a termenilor ştiinţifici în medii diferite, altele decât cele strict profesionale. Din această cauză, notaţiile medicale din *Albina românească*, pot constitui o dovadă a răspândirii şi vehiculării termenilor medicali la începutul secolului al XIX-lea. În istoria presei româneşti, *Albina românească*, „gazetă politică şi literară" a apărut la Iaşi între 1 iunie 1829 şi 29 decembrie 1840. În „înainte cuvântare", G. Asachi precizează în primul număr al Albinei ... orientarea pe care acest ziar o va avea: „Pentru a îndeplini rolul de difuzator al învăţăturilor morale, politice şi ştiinţifice de care avea nevoie naţia" ... pentru a comunica cititorilor „cursul întâmplărilor lumei de care tot omul atârnă".

În general, informaţiile privind evenimentele politice sunt preluate din diferite gazete străine ale vremii. Interesante atât sub aspectul fondului de idei cât şi din punctul de vedere al terminologiei sunt comentariile privind descoperirile ştiinţifice, fenomene astronomice, relatările privind geografia şi istoria diferitelor popoare. Autorii articolelor apărute în *Albina românească* au aceleaşi dificultăţi lingvistice pe care le întâmpină şi alţi cărturari ai vremii care mărturisesc „neajungerea limbii române" în special în domeniul limbajului ştiinţific şi de artă „nime nu va pretinde că limba românească aşa precum au aflat-o anul 1830 este în stare a tâlcui cu precizie ideile deosebitelor ramuri de ştiinţe şi măiestrii" (5).

Rubrica „varietăţi" cumulează în acest sens un eşantion de termeni ştiinţifici din diverse domenii, ca de exemplu din astronomie: „**întunecime** totală de soare (pentru eclipsă n.n.) (6), „**aerolite (aeropetre)** (meteoriţi n.n.) ... trupuri alcătuite din fier, magneziu şi pucioasă ... pământ de cremene" (7), din geofizică: „fenomenele **foco-vărsătoare** ale Vezuviului" (8) (erupţii n.n.), din fizică: „**caloricul (materia căldurii)**" (9), „**locomotiv (mişcător din loc)**"(10), din domeniul artelor: „**scobitoare de statue**" (11) (sculptoriţă n.n.), „**buste = portreturi până la brâu**" (12) etc.

Un loc predominant între notaţiile despre diferite ramuri ale ştiinţei îl are domeniul medical. Pe lângă aflarea termenilor medicali care circulă la începutul secolului trecut, **Albina românească** este o gazetă în care găsim date privind nivelul învământului medical, preocupările pentru asigurarea sănătăţii, practicile profilactice, epidemiile şi unele procedee terapeutice. Păstrând proporţiile, putem spune că problemele omenirii privind starea de sănătate şi combaterea sau tratarea bolilor au rămas în esenţă aceleaşi ca acum aproape două sute de ani. În cazul bolilor contagioase, şi trebuie să menţionăm că în secolul al XIX-lea holera era cauza unor valuri succesive de epidemii, se căutau, în primul rând, factorii declanşatori şi în al doilea rând metodele de prevenire şi tratament: „Comisia sănătăţii rânduită de Academia Parisului cu analisul (cercetarea) şi alăturarea aerului din deosebite cvartale va hotărî molipsirea sau nemolipsirea pe la locuri unde holera este mai înrădăcinată. Doctorul ... (a dovedit) că insuflarea gazului oxigen este un mijloc feritor şi vindecător al holerei, din care ar urma că mirosirea acestui gaz ce se poate face turnând spirt pe fier sau cărămidă înfocată sau petrecerea prin grădini şi păduri nu pre apoase a căror copaci aburează aer numit oxigen .. . ar fi un metod nimenit a se feri de holeră"(13). În alte numere ale Albinei, se vorbeşte despre tămăduirea **bâiguitului** (bâlbâielii n.n.)(14), despre hipnoză „moda **magnetismului**" şi a „magnetizării" (15), „**idrofobie** (adecă **turbăciune**)" (16) **somn-umblare** (somnambulism n.n.) sau **o somn-ambulantă** (somnambulă n.n.) (17). Despre **terapeutică**, definită ca „o parte a doftoriei ce învaţă chipul de a căuta sau vindeca boalele sau de a li mai astâmpăra" (18), în paginile Albinei găsim metode pe care fizioterapia actuală le foloseşte cu succes: „băile sau **scăldătoare a lui Eolus**" (aeroterapie n.n.) (19), **să se fereduiască** partea trupului cuprinsă de reumatism **în apă caldă**" (20) (balneoterapie n.n.), **afuziile** sau **stropirile reci** (duşuri reci n.n.) (21) etc.

Între remediile cele mai frecvent recomandate în diferite boli se numără: „**opiul, eterul, beladonul, moscu, camfora, valeriana, sulfat de chinin** ... (care) împrăştie cele mai de căpitenie simptoame" (22).

Interesante sunt explicaţiile privind etiologia unor boli, explicaţii care din punct de vedere lingvistic aduc un număr mare de glose, sinonime, definiţii, calcuri lexicale: „holera s-ar fi născând din oarecare în **atmosferă (aer)** aflătoare **insecte (vermuşori)** ce abia se pot vide ...", **aerul atmosferic (aerul din afară)(23), holera morbus**, numită de arabi **vântul galben** (24) **murire (mortalitate** n.n.) (25), **splenă ... boala de melanholie** (26) etc.

Din punct de vedere etimologic, structura terminologiei medicale din paginile *Albinei româneşti* denotă preferinţa jurnaliştilor pentru neologismul latino-romanic.

Cercetarea stilului publicistic (27) a pus în evidenţă faptul că una dintre caracteristicile comentariului (articolului) din piesă este avalanşa de neologisme. În comparaţie cu alte documente şi scrieri medicale ale vremii, unde numărul de creaţii lexicale pe terenul limbii române şi al termenilor de provenienţă neogreacă sau germană se află într-o proporţie mai însemnată, în **Albina românească** termenii neologici medicali cei mai frecvenţi sunt cei de origine latino-romanică. Factorii care determină aceste diferenţe între textul de specialitate şi articolul din ziar sunt atât factori subiectivi cât şi obiectivi.

Între factorii subiectivi se poate enumera preferinţa ziaristului (nespecialist în domeniul medical) pentru termeni cu un grad de specificitate mediu, termeni preluaţi din diferite jurnale occidentale ale timpului.

Între factorii obiectivi se poate menţiona starea de dezvoltare a limbii române literare la începutul secolului al XIX-lea, perioadă în care influenţa puternică a culturii şi limbii se concretizează printr-un aport însemnat de neologisme de provenienţă franceză: **terapeutică** (fr.), aer **atmosferic** (fr.), **farmaceutică** (fr., lat), aerul **(element)** (stihie) (fr.), **coloricul** (fr.), sănătoasă **constituţie** (crasis) (fr.), cei care **tratează** (it., fr.), **idrofobie** (fr.) etc.

Printre neologismele latino-romanice termenul de provenienţă engleză **splenă** (spleen n.n.) denotă că „anglomania" nu este specifică doar secolului nostru. Pe lângă termenii neologici latino-romanici, termenii medicali neogreceşti întregesc aspectul eterogen al terminologiei medicale româneşti de la începutul secolului trecut: **crasis, a se molipsi, sistema, simptoame, morbos** etc.

Calcurile lexicale sunt procedee curente de îmbogăţire a terminologiei ştiinţifice în această etapă din istoria evoluţiei limbii române literare: mai puţină **murire** (mortalitate n.n.), element (**stihie**), bolnavul doarme **adâncat** (profund n.n.) etc.

* * *

În concluzie, se poate spune că în primele ziare româneşti şi, în particular în *Albina românească*, există la începutul secolului trecut preocupări pentru răspândirea unor informaţii din diferite domenii ştiinţifice. Medicina a fost şi rămâne şi astăzi una dintre ştiinţele cu un grad sporit de

„atractivitate" pentru ziarişti. Din punct de vedere lingvistic notaţiile medicale de la rubrica „**varietăţi**" a Albinei româneşti sunt elemente de reper pentru etapa de constituire a terminologiei medicale şi mai ales o dovadă a frecvenţei şi circulaţiei termenilor medicali, în marea lor majoritate neologisme latino-romanice.

BIBLIOGRAFIE

1. *Albina românească*, nr. 2, 1840, p. 8. (5)
2. *Albina românească*, nr. 20, 1832, p. 8. (6)
3. *Albina românească*, nr. 5, 1832, p. 20. (7)
4. *Albina românească*, nr. 76, 1832, p. 304. (8)
5. *Albina românească*, nr. 21, 1840, p. 78. (9)
6. *Albina românească*, nr. 41, 1839, p. 165. (10)
7. *Albina românească*, nr. 92, 1840, p. 48. (11)
8. *Albina românească*, nr. 97, 1832. (12)
9. *Albina românească*, nr. 34, 1834, p. 136. (13).
10. *Albina românească*, nr. 70, 1841, p. 284. (14)
11. *Albina românească*, nr. 38, 1841, p. 144. (15)
12. *Albina românească*, nr. 95, 1840, p. 386 (16)
13. *Albina românească*, nr. 38, 1841, p. 143. (17)
14. *Albina românească*, nr. 38, 1841, p. 143. (18)
15. *Albina românească*, nr. 34, 1839, p. 139. (19)
16. *Albina românească*, nr. 79, 1840, p. 321. (20)
17. *Albina românească*, nr. 38, 1841, p. 143 (21)
18. *Albina românească*, nr. 38, 1841, p. 143 (22)
19. *Albina românească*, nr. 34, 1832, p. 136. (23)
20. *Albina românească*, nr. 35, 1832, p. 140. (24)
21. *Albina românească*, nr. 88 1832, p. 352. (25)
22. *Albina românească*, nr. 94, 1841, p. 377. (26)
23. *Andriescu Al.*, Op. cit. (27)
24. Andriescu Al., *Limba presei româneşti în secolului al XIX-lea*, Ed. Junimea, 1973. (3)
25. Coşeriu, *Introducere în lingvistică*, Editura Echinox, Cluj, 1995, p. 46. (1)
26. Coşeriu, *Introducere în lingvistică*, Editura Echinox, Cluj, 1995, p. 46. (2)
27. Primele periodice medicale au apărut la Iaşi: *„Povăţuitorul sănătăţii şi a economiei"* 1844-1845, *Foaia societăţii de medici şi naturalişti*, Iaşi, 1852-1853, urmate de *Medicul român* 1854 şi *Gazeta medicală*, Bucureşti 1865 şi altele ... Cf. N.A. Ursu, *Formarea terminologiei ştiinţifice româneşti*, Bucureşti, Ed. Ştiinţifică, 1962, p. 72-77.(4)

VIAŢA S.M.N.

SOCIETATEA DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI - IAŞI MANIFESTĂRI ŞTIINŢIFICE ÎN PERIOADA IUNIE - DECEMBRIE 1999

1. **CERCUL DE ALERGOLOGIE** (11 iunie)

a) Histamina şi reacţiile alergice - o veche noutate
Prof. Dr. Georgeta Siniţchi

b) Rezultatele tratamentului cu ebastină în urticariile cronice idiopatice
Prof. Dr. Georgeta Siniţchi

c) Rinoconjuctivitele alergice sezoniere - tratament simptomatic
Prof. Dr. Georgeta Siniţchi, Dr. Maria Buzuleac, Dr. Viorica Ciutea

d) Prezentare de cazuri :

a. Rinoconjunctivita alergică la polenuri
Dr. G. Enache, Dr. Elena Popa, Dr. Irina Cotea

b. Urticaria acută de contact
Dr. Elena Popa, Dr. G. Enache

c. Astm alergic la polen
Dr. Irina Cotea, Dr. Elena Popa

e) KESTINE - utilizare în tratamentul alergiilor
Dr. B. Drăgulănescu, Firma Rhone Poulenc Rore

f) Din istoria medicinii - Descoperirea medicamentelor antihistaminice
Dr. G. Enache

2. **SECŢIA DE MEDICINĂ INTERNĂ ŞI CARDIOLOGIE** (17 iunie)

a) Metode actuale de diagnostic în arteriopatiile obliterante ale membrelor inferioare (referat în cadrul tezei de doctorat)
Dr. A. Petriş

b) Principii de tratament fizical al durerii la vârstnici (referat în cadrul tezei de doctorat)
Dr. Gabriela Tiţu

c) CLARITINE - Profil de siguranţă în terapia alergică
Farm. Anişoara Nistor, Firma Schering-Plough

LUNA IULIE

1. **SECŢIA DE MEDICINĂ INTERNĂ ŞI CARDIOLOGIE** (15 iunie)

a) Endoteliul vascular (referat în cadrul tezei de doctorat)
Dr. Liliana Chicoş

b) Hipertensiunea arterială la vârstnici (referat în cadrul tezei de doctorat)
Dr. Viviana Aursulesei

c) Metode de abord diagnostic şi terapeutic în cardiomiopatia diabetică (referat în cadrul tezei de doctorat)
Dr. Gina Botnariu

d) NEBILET - Noi tendinţe în tratamentul HTA
Dr. Gabriela Roşu, Firma Berlin Chemie-Menarini

2. **SECŢIA DE MEDICINĂ INTERNĂ ŞI CARDIOLOGIE** (22 iulie)

a) Evaluarea stadializării hipertensiunii arteriale esenţiale (referat în cadrul tezei de doctorat)
Dr. Rodica Waszkiewicz

b) Actualităţi în etiopatogenia aterosclerozei (referat în cadrul tezei de doctorat)
Dr. O. Filimon
c) Radicalii liberi în cardiopatia ischemică - mecanisme moleculare
(referat în cadrul tezei de doctorat)
Dr. Sanda Irina Pătrăşcanu
d) LIPANTHYL 200 M - Creşterea biodisponibilităţii fenofibratului prin micronizare
Dr. B. Viaşu, Firma Fournier

LUNA OCTOMBRIE

1. **SECŢIA ORL** (7 octombrie)
a) Metode de diagnostic modern în otoneurologie
b) Potenţialele evocate vestibulare în activitatea electrică cerebrală
A conferenţiat **Prof. Dr. D. Schneider (Universitatea de Medicină din Wurzburg) Germania**

2. **CERCUL DE FARMACOLOGIE, TOXICOLOGIE ŞI ALGEZIOLOGIE**
(22 octombrie)
Informare privind manifestările internaţionale :
- Plasticitatea sistemului nervos şi durerea - Heidelberg, 1999
- Al IX-lea Congres Mondial de durere - Viena, 1999
- Simpozionul „Agenţi distructivi endocrini" - Grecia, 1999
Prof. Dr. O.C. Mungiu
a) Reacţii adverse la medicamentele utilizate în terapii intensive
(referat în cadrul tezei de doctorat)
Dr. V. Diaconescu
b) Terapia acneei juvenile (referat în cadrul tezei de doctorat)
Dr. Valentina Adochiţei
c) Aspecte metodologice în investigaţiile farmacoclinice
(referat în cadrul tezei de doctorat)
Dr. R. Dorneanu

3. **SECŢIA DE MEDICINĂ PREVENTIVĂ** (22 octombrie)
a) Emergenţa bolilor transmisibile, proces în continuă evoluţie.
Un tip de meningoencefalită cu etiologie virală
Prof. Dr. A. Ivan, Dr. L. Indrei
b) Date epidemiologice actuale privind astmul bronşic în mediul industrial
(referat în cadrul tezei de doctorat)
Dr. I. Grinea
c) Cunoştinţe actuale privind patologia profesională determinată de expunerea
la crom, cadmiu, nichel (referat în cadrul tezei de doctorat)
Dr. Domniţa Boronea
4. **SECŢIA DE CHIRURGIE** (28 octombrie)
a) Scapulectomia în tumorile de omoplat
Prof. Dr. Gh. Floareş
b) Neoplasmul esofagian sincron
Prof. Dr. C. Pleşa, Dr. N. Dănilă, Dr. N. Neacşu, Dr. L. Dubei,
Dr. Felicia Crumpei, Dr. Niculina Floarea
c) Cancerul de bont gastric în experienţa Clinicii a III-a Chirurgicale
Dr. C. Dogaru, Prof. Dr. C. Dolinescu, Conf. Dr. C. Diaconu,
Prof. M. Stroian, Dr. I. Stratan, Prof. Dr. Cr. Dragomir

LUNA NOIEMBRIE

1. **SECŢIA DE MEDICINĂ LEGALĂ** (5 noiembrie)
a) Rolul amplificării genetice în expertiza de filiaţie (referat în cadrul tezei de doctorat)
Dr. Ligia Barbarii
b) Stress-ul posttraumatic - consideraţii generale şi prezentare de caz clinic
Conf. Dr. Monica Plăhteanu, Dr. Diana Iliescu, Dr. Beatrice Ioan

2. **CLINICA ONCOLOGIE CLINICĂ ŞI BIOLOGIE TUMORALĂ** (16 noiembrie)
a) Limfoame maligne non-Hodgkin. Tendinţe actuale
Prof. Dr. J. Lemmens (Belgia)
b) Criteriile standardizate de răspuns terapeutic în limfoanelor maligne non-Hodgkin
Dr. L. Miron
c) Complicaţiile hemopatiilor maligne. Experienţă clinică
Dr. Ecaterina Hanganu Turtureanu
d) Limfoamele maligne non-Hodgkin de joasă malignitate. Dileme terapeutice
Dr. C. Dănăilă
e) Factori prognostici în limfoamele maligne non-Hodgkin
Dr. S. Ghiorghiu
(17 noiembrie)
a) Actualităţi în cancerul mamar
Prof. Dr. J. Lemmens
b) Factorii prognostici şi atitudini terapeutice în cancerele mamare avansate
Dr. L. Miron, Dr. Doina Hopulete
c) Experienţa centrelor oncologice din Moldova în tratamentul cancerelor mamare
Dr. Doina Motan Ganea, Dr. Doina Vararu, Dr. Tereza Cojocaru,
Dr. Mihaela Spiridon, Dr. Lidia Catană, Dr. Doina Pagu

3. **SECŢIA DE MEDICINĂ INTERNĂ ŞI CARDIOLOGIE** (18 noiembrie)
a) Abord diagnostic şi terapeutic în piciorul diabetic (referat în cadrul tezei de doctorat)
Dr. Ella Pintilei
b) Mecanisme imunopatologice în miopatiile inflamatorii
(referat în cadrul tezei de doctorat)
Dr. Codrina Chiriac
c) Diovan. Progres important în terapia antihipertensivă
Dr. Liliana Mihai, reprezentant firma Novartis

4. **SECŢIA DE BOLI INFECŢIOASE, EPIDEMIOLOGIE,
PARAZITOLOGIE** (25 noiembrie)
a) Betalactamaze inductibile. Importanţă clinică şi de laborator (referat în cadrul tezei de doctorat)
Dr. Cristina Tuchiluş
b) Răspunsul imun în arsurile grave la copil (referat în cadrul tezei de doctorat)
Dr. C. Paiu

5. **SECŢIA DE CHIRURGIE** (25 noiembrie)
a) Chistul coledocian. Aspecte clinice şi terapeutice
Conf. dr. D. Niculescu, Prof. Dr. C. Pleşa, Prof. Dr. E. Târcoveanu,
Prof. Dr. V. Strat, Prof. Dr. Chifan, Dr. Elena Cotea, Dr. D. Andronic
b) Pancreatita acută - complicaţii locale
Dr. S. Pădureanu, Prof. Dr. C. Dolinescu, Prof. Dr. Cr. Dragomir,
Prof. Dr. M. Stoian, Conf. Dr. C. Diaconu, Conf. Dr. Cristina Dăscălescu,
Dr. C. Burcoveanu

6. **SECŢIA DE MEDICINĂ PREVENTIVĂ** (29 noiembrie)
   a) Rolul şi locul medicului de medicină generală în cadrul sistemului actual de servicii de sănătate (referat în cadrul tezei de doctorat)
   Dr. N. Curteanu
   b) Microelemente din apă şi alimente şi sănătatea populaţiei (referat în cadrul tezei de doctorat)
   Dr. Rodica Sânziana Tugulea
   c) Caria dentară şi parodontopatia cu factorii lor de risc în populaţia din marile regiuni ale globului şi din România (referat în cadrul tezei de doctorat)
   Dr. Hermina Harnagea
   d) Metode şi acţiuni de prevenire a cariei dentare şi parodontopatiei, aplicabile la nivel individual şi de colectivitate. Avantaje şi dezavantaje (referat în cadrul tezei de doctorat)
   Dr. Hermina Harnagea

7. **SECŢIA OFTALMOLOGIE** (30 noiembrie)
   a) Tratamentul neuropatiei optice traumatice cu metilprednison
   Dr. D. Costin, Dr. M. Dogaru, Dr. D. Petreanu, Dr. A.S. Popa, Dr. V. Răduţă
   b) Neurovascularizaţia coroidiană
   Dr. D. Dimofte
   c) Toxocarioza maculară - aspecte clinico-terapeutice (caz clinic)
   Dr. C. Constantin, Dr. I. Micloş, Dr. G. Onciulescu, Dr. C. Dimitriu
   d) Abordarea corpilor străini intraoculari prin chirurgie vitro-retiniană
   Dr. D. Brănişteanu, Dr. C. Grigoruţă, Dr. O. Popovici, Dr. A. Preutesei
   e) OKACIB
   Dr. C. Curelaru - firma CIBA

LUNA DECEMBRIE

1. **SECŢIA DE OFTALMOLOGIE** (7 decembrie)
   MASĂ ROTUNDĂ : „Implicaţii diagnostice şi terapeutice în glaucom”

2. **SECŢIA DE MEDICINĂ PREVENTIVĂ**
   a) Orientări, mijloace şi metode de prevenţie a cancerului mamar (referat în cadrul tezei de doctorat)
   Dr. Domniţa Boronea
   b) Evaluarea activităţii medicului de medicină generală - medic de familie (referat în cadrul tezei de doctorat)
   Dr. N. Curteanu
   c) Poluarea mediului ambiant cu agenţi alergizanţi - efecte asupra organismului (teză de doctorat)
   Dr. Gabriela Martinescu
   d) Parodontopatiile cronice marginale, factor de risc în afecţiunile psihice (teză de doctorat)
   Dr. Mina Ecaterina Buştiuc

IN MEMORIAM

PROF. DR. RENÉ CORNELIU DUDA
(15 nov. 1935 - 4 nov. 1999)

În ziua de 4 noiembrie 1999 a încetat din viaţă, după o lungă şi grea suferinţă, eminentul om de ştiinţă şi cultură, prof.univ.dr. René Corneliu Duda, care timp de 40 ani şi-a dedicat întreaga activitate pregătirii a numeroase generaţii de studenţi şi medici, aducând o contribuţie deosebită la promovarea sănătăţii publice şi managementului sanitar.

Născut la Bârlad la 15 noiembrie 1935, a absolvit Colegiul Naţional „Gh. Roşca Codreanu” din Bârlad, după care urmează cursurile Institutului de Medicină din Iaşi pe care îl absolvă în 1959 - Facultatea de Medicină Generală; este licenţiat şi al Facultăţii de Filosofie a Universităţii „Al.I. Cuza” Iaşi - secţia fără frecvenţă - 1981.

După absolvirea Facultăţii de Medicină, lucrează mai întâi ca medic la dispensarul comunal Iveşti (1959-1960), apoi ca inspector la secţia sanitară a Spitalului Popular al raionului Bârlad (1960-1965). Devine medic specialist (1965) şi apoi medic primar (1974) în specialitatea Sănătate Publică şi Management, şi doctor în ştiinţe medicale al U.M.F. „Carol Davila” Bucureşti (1974).

În 1965 devine preparator la U.M.F Iaşi, după care urcă treptat etapele ierarhiei didactice, fiind asistent, şef lucrări, conferenţiar suplinitor, conferenţiar atestat (1991-1992), profesor universitar şi şef al disciplinei de Sănătate Publică şi Management - U.M.F „Gr.T. Popa” Iaşi.

În reţeaua sanitară a funcţionat ca medic specialist şi primar cu jumătate de normă la Institutul de Igienă şi Sănătate Publică Iaşi (1967-1983) ; din 1992 îndeplineşte funcţia de director al Institutului de Sănătate Publică Iaşi.

Prof. dr. René Corneliu Duda a desfăşurat o activitate ştiinţifică şi didactică extrem de bogată, care cuprinde o problematică largă de preocupări privind studiul unor probleme de igienă şi medicină socială, sănătate publică şi management sanitar, organizarea asistenţei medicale stomatologice, prevenirea şi combaterea bolilor buco-dentare, demografie, matematică şi biostatistică medicală, igiena mediului ambiant, igiena alimentaţiei, igiena şcolară, gerontologie medico-socială, statistică epidemiologică, epidemiologia bolilor netransmisibile, medicina omului sănătos, antropologie şi filosofie medicală, educaţia pentru sănătate şi promovarea sănătăţii, ecologie medicală, sociologie medicală, psihologie medicală, istoria medicinii.

Această paletă extrem de vastă de preocupări ştiinţifice este materializată prin realizarea ca autor sau coautor a unor tratate şi monografii medicale : Filosofie şi medicină, Epidemiologie generală, Epidemiologia bolilor netransmisibile, Pediatrie preventivă, Gerontologie medicală, Dimesiuni şi valenţe sociologice ale medicinei, Sănătate publică şi management.

Nestăvilita lui pasiune pentru cercetare, calităţile didactice deosebite, însoţite de grija permanentă de perfecţionare, de a nu scăpa nimic din actualitatea ştiinţifică de specialitate au stat la baza elaborării unui număr impresionant de materiale de uz didactic universitar: prelegeri de filosofie medicală, îndreptar metodic pentru elaborarea lucrării de diplomă, ghid pentru lucrări practice de medicină socială şi management sanitar, metode epidemiologice în sănătate publică.

A elaborat un număr de 231 lucrări ştiinţifice, referate, articole de specialitate publicate *in extenso* (ca prim autor sau colaborator) în reviste medicale sau volume colective, în ţară şi străinătate (Germania, Franţa, Iugoslavia, Rusia, Cehia, Republica Moldova), precum şi peste 350 articole şi eseuri medicale publicate în diferite volume şi reviste de profile variate.

Prof.dr. René Corneliu Duda s-a impus în mod decisiv ca o personalitate ştiinţifică complexă incontestabilă în domeniul sănătăţii publice şi managementului sanitar, atât ca dascăl în cadrul Univeristăţii de Medicină şi Farmacie Iaşi cât şi ca director al Institutului de Sănătate Publică Iaşi.

A participat cu referate şi comunicări la 23 congrese şi manifestări ştiinţifice internaţionale, fiind autor sau coautor la 504 lucrări ştiinţifice comunicate.

Ca o recunoaştere a valorii sale incontestabile a fost membru al următoarelor societăţi ştiinţifice medicale: Societatea de Medici şi Naturalişti Iaşi, Uniunea Medicală Balcanică, Asociaţia Română de Sănătate Publică şi Management, Academia Sanitară de Ştiinţe din România, Academia Ecologică Iaşi, Asociaţia Igieniştilor din Republica Moldova, The Society of Public Health London, Societé Française de Santé Publique Nancy, Membru al Centrului de Coordonare pentru sănătate orală din Iaşi, al Biroului Regional OMS pentru Europa - Copenhaga, membru al Societăţii Medicilor Scriitori şi Publicişti din România.

Probitatea sa ştiinţifică, meticulozitatea extraordinară, uriaşa putere de muncă, dublată de capacitatea aparte de a sintetiza şi organiza corect şi de a aprofunda datele l-au ajutat să desfăşoare o serie de activităţi administrative legate de funcţionarea diferitelor foruri şi organizaţii ştiinţifice.

Astfel a fost secretar al Facultăţii de Medicină Generală a Societăţii de Medici şi Naturalişti Iaşi (1973-1981), Preşedinte al secţiei de gerontologie (1990-1994) şi preşedinte al secţiei de medicină preventivă a Societăţii de Medici şi Naturalişti Iaşi (1994), Preşedinte al comisiei de Sănătate Publică a secţiei române a Uniunii Medicale Balcanice (1994 - 1998), membru al Biroului executiv al Asociaţiei Române de Sănătate Publică şi Management (1996), Director fondator al revistei „Jurnal de Medicină Preventivă" Iaşi (1993), Membru de onoare al Colectivului de Consultanţi de pe lângă Comitetul de Redacţie al revistei Romanian Journal of Gerontology and Geriatrics, Bucureşti (1994).

A participat ca expert la o serie de adunări şi analize privind problemele majore de sănătate pe teritoriul Moldovei, precum şi în diferite comisii pentru examene şi concursuri de medici specialişti în domeniul medicinei preventive.

Activitatea ştiinţifică a prof.dr. René Corneliu Duda a fost strâns legată şi s-a împletit în mod fericit cu activitatea didactică.

Lucrările şi cursurile sale erau agreabile şi plăcute, iar acestea, împreună cu numeroase discuţii particulare avute cu studenţii şi cadrele didactice mai tinere, au rămas ca momente memorabile care nu se vor şterge niciodată.

Impresiona autoritatea şi probitatea sa ştiinţifică consemnată printr-o excelentă pregătire de specialitate, printr-o inteligenţă sclipitoare, privirea deosebit de ageră; impresiona munca sa stăruitoare desfăşurată zilnic cu o exigenţă necruţătoare faţă de sine, într-un ritm care cu greu putea fi menţinut de ceilalţi colaboratori.

Generaţii după generaţii de studenţi, medici rezidenţi şi specialişti din toată Moldova au beneficiat de sprijinul şi îndrumarea prestigioasă a profesorului dr. René Corneliu Duda. În perioada 1978 - 1991 predă primul curs de psihologie medicală organizat în cadrul învăţământului universitar medical, iar din 1993 organizează în cadrul U.M.F cursuri de perfecţionare în domeniul sănătăţii publice şi managementului, în Iaşi sau în deplasare cu participanţi din cele opt judeţe ale Moldovei şi din Republica Moldova.

Participă ca expert la o serie de studii şi analize privind problemele majore de sănătate pe teritoriul Moldovei, precum şi la diferite concursuri de medici specialişti în domeniul sănătăţii publice, fiind coordonator al activităţii de promovare a sănătăţii şi educaţiei pentru sănătate pentru cele opt judeţe ale Moldovei. A fost îndrumător ştiinţific a peste 250 lucrări de diplomă ale absolvenţilor U.M.F. Iaşi.

Paralel cu activitatea ştiinţifică şi didactică, prof.dr. René Corneliu Duda a desfăşurat şi o prestigioasă activitate social-culturală manifestată prin educaţie pentru sănătate sub toate formele (conferinţe, simpozioane, sfatul medicului, concursuri, publicaţii de broşuri şi articole educativ - sanitare, almanahuri medicale etc.).

A ţinut rubrica permanentă „Însemnări medicale" în revista „Ateneu" Bacău (din 1993) şi a fost colaborator permanent al emisiunii „Educaţie pentru sănătate" a postului de radio Iaşi; s-a impus şi în domeniul creaţiei literare publicând proză scurtă originală în revistele: „Cronica", „Înainte", „Convorbiri literare", „Ateneu" ş.a.

Aceeaşi distincţie şi acelaşi farmec îl avea şi omul de toate zilele. Fire modestă, deschisă, comunicativă, jovialitate contaminantă îl relevau pe omul de o rară cinste şi corectitudine şi de o proverbială bunătate; toate acestea se armonizau în fiinţa care a ştiut să modeleze şi pe alţii cu stăruinţa şi rafinamentul unui mare creator de artă.

Imensele sale disponibilităţi creatoare şi afective i-au permis să se implice într-o activitate extrem de vastă de cercetare ştiinţifică, didactică şi social-culturală, calităţile sale fiind de toţi recunoscute şi apreciate.

Trecerea sa în nefiinţă lasă un gol imens în domeniul sănătăţii publice pentru că s-a pierdut un dascăl, un cercetător, un om pe deplin devotat binelui obştesc.

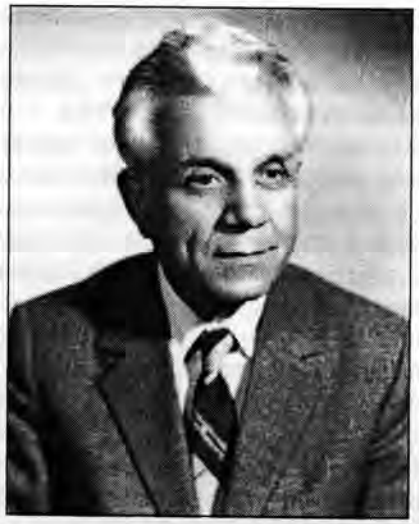
Îi datorăm întreaga noastră recunoştinţă pentru tot ce ne-a dăruit şi pentru vasta sa operă pe care ne-a lăsat-o, exemplu demn de urmat pentru noi toţi.

Fie ca bunul Dumnezeu să-l aibă şi să-l odihnească în pace.

Dr. Georgeta Zanoschi

IN MEMORIAM

PROF. DR. DOCENT GHEORGHE PENDEFUNDA
(9 mai 1923 - 5 nov. 1999)



În luna noiembrie a anului trecut a plecat, pentru totdeauna, dintre noi Prof. Dr. Gheorghe Pendefunda, personalitate marcantă a şcolii de medicină ieşene şi a neurologiei româneşti.

Moartea l-a surprins în cabinetul său de lucru din spitalul în care a slujit decenii de-a rândul. Moartea l-a surprins în timp ce consulta un bolnav - soarta a fost, într-un anume fel, generoasă cu Profesorul Pendefunda - a murit aşa cum a trăit o viaţă de om şi de medic, muncind cu pasiune şi dăruire.

Născut pe 9 mai 1923 în Ungheni Jud. Iaşi şi-a făcut studiile în prestigiosul Liceu Internat Iaşi. Fascinat de ştiinţele biologice încă de pe băncile liceului s-a îndreptat către Facultatea de Medicină pe care a absolvit-o în 1948. Remarcându-se prin calităţile sale intelectuale şi conştiinciozitatea sa a fost numit intern al Spitalului de neuropsihiatrie Socola Iaşi încă din ultimul an de studii universitare.

Şcoala medicală de la Socola, sub conducerea reputatului Prof. Leon Ballif a insuflat tânărului medic Pendefunda dorinţa de a pătrunde în tainele ştiinţelor neurale. Se decide deci să se specializeze în neurologie şi recunoscându-i-se aptitudinile, pasiunea pentru studiu, puterea de muncă ieşită din comun este cooptat ca preparator în Clinica Neurologică chiar înaintea terminării primului an de internat. A urmat apoi toate treptele ierarhiei universitare concomitent cu cele ale reţelei sanitare şi a obţinut titlul de „Profesor Universitar", prin concurs în anul 1975. A condus însă Clinica Neurologică a Spitalului Socola din Iaşi încă din 1964 pe când era încă Conferenţiar Universitar. Din 1972 până la pensionarea sa a funcţionat ca Şef al Clinicii de Neurologie din noul Spital de Neurologie, Neurochirurgie şi Oftalmologie din Iaşi la a cărui înfiinţare şi organizare a contribuit din plin.

Profesorul Pendefunda a fost un cadru didactic dăruit cu talent - generaţii de studenţi cărora le-a descoperit frumuseţile unei specialităţi atât de dificile ca neurologia - s-au împărtăşit din harurile sale.

În perioada celor peste 40 de ani cât a condus neurologia ieşeană a reuşit să formeze şi o reţea de neurologie în întreaga Moldovă. A format zeci de specialişti neurologi şi doctori în ştiinţe medicale şi a luptat neobosit pentru înfiinţarea unor secţii de neurologie în toate Spitalele Judeţene din Moldova. A antrenat aceşti specialişti într-o continuă muncă de pregătire profesională şi în acest scop a iniţiat seria „Consfătuirilor Neurologice din Moldova", manifestări ştiinţifice de prestigiu recunoscute ca atare în întreaga ţară.

Născut pe teritoriul actualei Republici Moldova, Profesorul Pendefunda a stabilit legături frăţeşti cu neurologii din Chişinău imediat ce aceasta a fost posibil. Astfel, încă din 1990 Consfătuirile Neurologilor din Moldova i-au primit şi pe colegii de dincolo de Prut - a luat astfel fiinţă „Simpozionul Iaşi-Chişinău" a cărui fondator a fost Profesorul Pendefunda.

Activitatea didactică, asistenţa medicală, activitatea social obştească nu l-au împiedicat însă să desfăşoare şi o continuă muncă de cercetare ştiinţifică - şi nu există domeniu al neurologiei care să nu-i fi trezit interesul.

În cadrul unor colaborări interdisciplinare, la care a fost totdeauna deschis, a adus contribuţii importante în studiul unor boli profesionale care s-au concretizat într-o monografie intitulată „Patologia neurologică în mediul industrial" - Editura Junimea, 1987.

Studiile clinice, de histopatologie în microscopie electronică şi mai ales genetice în bolile musculare au constituit domenii prioritare de cercetare în neurologia românească. Rezultatele acestor cercetări au fost sintetizate în monografia „Miotonia Steinert" care a contribuit la acordarea titlului de „Docent" Profesorului Pendefunda.

Cercetări clinice, anatomopatologice, epidemiologice şi etiopatogenice, electrofiziologice în domeniile bolilor vasculare cerebrale, neuroinfecţiilor, epilepsiei şi bolilor degenerative nu epuizează aria preocupărilor sale ştiinţifice. Lucrările privind patologia sistemului nervos autonom au fost sintetizate în colaborarea la monografia „Patologia sistemului nervos vegetativ" (1975) sub redacţia L. Popoviciu şi I. Hăulică, monografie care a fost distinsă cu Premiul Academiei în anul 1976.

A fost membru al unor organisme de conducere ale Neurologiei Româneşti şi membru a numeroase societăţi ştiinţifice naţionale şi internaţionale. Activitatea sa ştiinţifică a primit recunoaşterea prin alegerea sa ca membru al Academiei de Ştiinţe Medicale din România. Pasionat cercetător, devotat cadru didactic Profesorul Pendefunda a fost şi un mare clinician, un adevărat medic cu dragoste şi compasiune pentru cei în suferinţă. Omenia, blândeţea şi modestia sa îl făceau apropiat colaboratorilor, subalternilor ca şi bolnavilor deopotrivă.

Profesorul nostru a plecat dintre noi în toamna anului trecut dar din mintea şi inima noastră nu va pleca niciodată.

Fie ca pilda vieţii şi activităţii sale să rămână veşnic în memoria elevilor săi care îi poartă necontenită recunoştinţă.

Prof. Dr. Felicia Ştefanache

INSTRUCŢIUNI PENTRU AUTORI

Autorii sunt rugaţi în mod deosebit să respecte cu rigoare aceste instrucţiuni, deoarece una din cauzele principale ale întârzierii apariţiei revistei este depunerea unor articole care necesită revizuiri extrem de laborioase. În consecinţă, suntem nevoiţi să comunicăm că nu se primesc articole în care nu se respectă în totalitate aceste instrucţiuni.

Revista publică lucrări originale (de cercetare clinică şi experimentală), referate generale (actualităţi), cazuri clinice, editoriale, note clinice şi experimentale, recenzii, informări asupra unor reuniuni ştiinţifice etc. în domeniul medicinii şi în domeniile conexe.

Materialele nu vor depăşi :

• lucrări originale	6 pagini
• referate generale	8 pagini
• cazuri clinice	4 pagini
• editoriale, note	3 pagini
• recenzii etc.	2 pagini

Nu sunt acceptate materiale publicate sau în curs de publicare în alte reviste, cu excepţia lucrărilor publicate în rezumat.

Lucrările originale trebuie să includă, acolo unde este cazul, o prelucrare statistică adecvată.

Manuscrisele, în dublu exemplar, tipărite pe foi A4, pe o singură faţă cu lăţimea paginii de 13,5 cm, vor fi depuse la Redacţia Revistei Medico-Chirurgicale, Sediul S.M.N. Iaşi (B^{dul} Independenţei nr. 16).

Revista foloseşte ortografia cu *â* şi *sunt*.

Textul va fi scris cu fonturi Times New Roman-R.

Numerotarea paginilor se face în partea din dreapta jos. Paginile vor fi capsate în partea din stânga sus. Este esenţial să se folosească o maşină de scris sau o imprimantă cu contrast bun, încât caracterele să fie clare şi distincte.

Nu sunt acceptate ştersăturile, petele, corecturile de mână.

Revista îşi rezervă dreptul unor modificări impuse de tehnoredactare şi aranjare în pagină.

Calitatea lucrărilor este apreciată de cel puţin 2-3 referenţi, specialişti în domeniu.

Manuscrisele respinse, ca urmare a deficienţelor de conţinut, nu se returnează.

Instrucţiuni de prezentare şi tehnoredactare a manuscrisului

Pentru articolele originale conţinutul trebuie structurat astfel :

INTRODUCERE
MATERIAL ŞI METODĂ
REZULTATE
DISCUŢII ŞI CONCLUZII
BIBLIOGRAFIE

scrise cu capitale, bold, necentrate
caractere de 10 pts

Textul trebuie să fie clar şi concis. Abrevierile trebuie explicate la prima apariţie în text.

Titlul şi autorii

Titlul se va scrie cu *litere de rând, bold* şi centrat pe lăţimea paginii de scriere (caractere de 14 pts). Trebuie să fie cât mai scurt şi elocvent pentru conţinutul manuscrisului.

Numele autorilor vor fi scrise cu litere de rând, bold, centrate ; prenumele, precedând numele, pentru autori prescurtat, pentru autoare întreg (ex. C. Tacu, Doina Ionescu) (caractere de 10 pts).

Între titlul lucrării şi numele autorului(-ilor) se lasă un spaţiu de un rând.

Adresa va include : numele instituţiei, oraşul, facultatea (dacă este cazul), laboratorul sau clinica, toate cu litere de rând, centrate, caractere de 10 pts, conform următorului model :

Manifestări neurologice în colagenoze 14 pts
V. Amaru*, Anca Ene** 10 pts, bold
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa", Iaşi 10 pts
Facultatea de Medicină
*Clinica a III-a Medicală
**Disciplina de Biochimie

Întrucât rezumatele în limba engleză au o circulaţie internaţională, redactarea lor trebuie să fie conform normelor internaţionale. Rugăm autorii să ia în consideraţie recomandările de mai jos :

Rezumatul :

Va conţine	Recomandări speciale
* Obiectivele clare ale studiului	* extrageţi elementele principale din fiecare etapă a studiului pentru a fi expuse cât mai concentrat
* Descrierea metodelor şi loturilor utilizate (concis şi clar)	Nu va include : * tabele, figuri sau note bibliografice * informaţii care nu sunt prezentate în studiu * mai mult de 150 de cuvinte
* Rezultatele obţinute (cele mai importante, exprimate, dacă este posibil, numeric şi evaluate statistic	
* Concluziile cele mai importante şi semnificaţia lor ştiinţifică	

Rezumatul va fi scris pe toată lăţimea paginii, în limba engleză, cu caractere de 10 pts., la un rând, fără alineate. Va fi precedat de titlul articolului tradus în limba engleză, scris cu majuscule (caractere de 10 pts.), urmat de cuvântul (Abstract), cu litere de rând, în paranteză, conform următorului model :

NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS IN COLAGEN DISEASES (Abstract) : Colagen disease are principitated…

La sfârşitul rezumatului în limba engleză se vor menţiona obligatoriu, cu majuscule, cuvintele-cheie (3 până la 5), de preferinţă INDEX MEDICUS şi MEDLINE.

Între rezumat şi textul lucrării se va lăsa un spaţiu alb de un rând.

Articolele a căror rezumate nu respectă regulile de redactare solicitate nu vor fi acceptate în vederea publicării.

Textul articolului va fi scris cu caractere de 12 pts la 1,5 rânduri.

Subtitlurile din cuprinsul articolului trebuie scrise cu capitale, caractere 12 pts, bold, necentrate.

Denumirile folosite pentru medicamente trebuie să includă substanţa activă cu DCI (denumirea comună internaţională) şi, între paranteze, denumirea comercială. Rezultatele analizelor de laborator vor fi exprimate în conformitate cu sistemul internaţional de unităţi, sau, când este cazul, alături de rezultatul în unităţi uzuale se va menţiona expresia sa în SI.

ILUSTRAŢIILE

Figurile, numerotate cu cifre arabe, (ex. fig. 2) vor avea o lăţime de 6,5 cm (pentru a se încadra pe o coloană) sau de 13,5 cm (pentru a se încadra pe ambele coloane) şi vor fi menţionate în text în paranteză cu caractere drepte (fig. 1). Ele vor fi pe pagină separată, la sfârşitul lucrării, cu borderou de însoţire.

Figurile trebuie să îndeplinească următoarele condiţii :

- fotografii cu contrast bun, alb-negru, conform dimensiunilor deja precizate ;
- fotografii scanate şi prelucrate ulterior pe calculator, introduse în text ;
- imagini (desene, grafice) realizate pe calculator, menţionate în text.

Notaţiile de pe figuri vor fi făcute cu caractere de 10 pts, pentru a fi lizibile.

Titlul şi legenda figurilor vor fi scrise cu caractere de 10 pts, litere de rând, bold doar pentru număr, sub figură, centrat, conform modelului :

Fig. 2. Rezultatele clonării moleculare

Tabelele, numerotate cu cifre romane, menţionate în text în paranteze (tab. III), vor fi inserate în text şi vor avea o lăţime de 6,5 cm sau de 13,5 cm, fără să depăşească lăţimea unei pagini. Textul va fi scris cu caractere de 9 pts, la un rând.

Titlul tabelului va fi tipărit cu carcatere de 10 pts, bold, la un rând, centrat, deasupra tabelului conform modelului :

TABELUL III capitale, 10 pts
Date analitice comparative bold, de rând, 10 pts

Tabelele şi figurile trebuie inserate echilibrat în text. Astfel se vor evita paginile formate exclusiv din tabele şi/sau figuri. Textul va fi continuat pe aceeaşi coloană după secţiunea din pagină unde au fost introduse o figură sau un tabel.

Fiecare figură sau tabel trebuie să fie însoţite de titlu şi legendă.

Bibliografia (capitale, necentrat, bold, 12 pts)

Lista referinţelor în ordine alfabetică, va fi plasată la sfârşitul textului, pe o singură coloană, cu lăţimea de 13,5 cm, caractere de 12 pts, şi se vor include doar referinţele citate în text (prin menţionarea în paranteză a numărului referinţei).

Sunt acceptate următoarele forme de scriere a bibliografiei :

Revistă :

1. Rad G.L., Coulet P.R., Spinal Epidural Abcess, *Anal. Lett.*, 1996, 26 (7), 193-198.

Carte :

1. Snider I.R., *Introduction to Modern HPLC*, Gooding K.M., Kirkland J.J., eds., Marcel Dekker Inc., New York, 1990, 301-332.

sau menţionarea unui capitol dintr-o carte :

1. Pandiom M.R., Fischer D.A., Immunoradiometric Assays, in *Handbook of Endocrine Research Techniques*, C.G. Scanes, edit., Academic Press, Inc., New York, London, 1993, 26-52.

Nu se acceptă bibliografie la autor.

Abrevierea titlurilor revistelor se va face conform cu normele internaţionale (INDEX MEDICUS).

- Pe prima pagină a manuscrisului, în partea de jos a paginii, se va trece adresa autorului, pentru corespondenţă (footnote, caractere de 10 pts, sub linie)
- Articolele vor fi trimise şi copiate pe dischetă, menţionând procesorul de text folosit (de preferinţă Word 6.0), dar nu se va renunţa la trimiterea materialului.

Tiparul executat la S.C. Polirom Co S.A.
6600 Iaşi, Calea Chişinăului nr. 32
Tel. : (032) 230323 ; Fax : (032) 230485